

様式 6

論文目録

報 告 番 号	乙 薬 第 29 号	氏 名	樫 本 稔 留
学位論文題目		選択的ノルエピネフリン増強作用を有するテトラ ヒドロイソキノリン誘導体の合成と構造活性相関	
公刊論文			
Resolution, Absolute Stereochemistry, and, Enantioselectivity of 2-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolin-4-ol (PI-OH), Masaru Kihara, Minoru Kashimoto, Shigeru Kobayashi, Yukio Ishida, Hideki Moritoki, and Zenei Taira, <i>J. Med. Chem.</i> , 33 (8), 2283-2286 (1990).			
A New Intramolecular Barbier Reaction of <i>N</i> -(2-Iodobenzyl)phenacylamines: A Convenient Synthesis of 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinolin-4-ols, Masaru Kihara, Minoru Kashimoto, Yoshimaro Kobayashi, and Shigeru Kobayashi, <i>Tetrahedron Lett.</i> , 31 (37), 2283-2286 (1990).			
A Convenient Synthesis of 4-Substituted 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinolin-4-ols by a Novel Intramolecular Barbier Reaction and by an Insertion Reaction: Reaction Scope and Limitations, Masaru Kihara, Minoru Kashimoto, and Yoshimaro Kobayashi, <i>Tetrahedron</i> , 48 (1), 67-68 (1992).			
Diastereoselective Synthesis and Optical Resolution of 3, 4-Substituted Tetrahydroisoquinolin-4-ols, Masaru Kihara, Motoki Ikeuchi, Kaori Jinno, Minoru Kashimoto, Yoshimaro Kobayashi, and Yoshimitsu Nagao, <i>Tetrahedron</i> , 49 (5), 1017-1024 (1993).			
New Norepinephrine Potentiators: Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Series of 4-Phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolin-4-ols, Masaru Kihara, Minoru Kashimoto, Yoshimaro Kobayashi, Yoshimitsu Nagao, and Hideki Moritoki, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 42 (1), 67-73 (1994).			
公刊参考論文			
A New Synthesis of 7, 12-Dihydro-12-phenyl-5 <i>H</i> -6, 12-methanodibenz[<i>c, f</i>]azocines via <i>N</i> -Benzyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-4-phenylisoquinolin-4-ols, Masaru Kihara, Minoru Kashimoto, Yoshimaro Kobayashi, and Yoshimitsu Nagao, <i>Heterocycles</i> , 34 (4), 747-756 (1992).			

報告番号	乙 薬 第 29 号	氏 名	樫本 稔留
学位論文題目	選択的ノルエピネフリン増強作用を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成と構造活性相関		

内容要旨

うつ病はごくありふれた病気で、その発生率は全世界で 3 % といわれ、さらに増加しつつある。近年、このうつ病治療薬として、より選択的なモノアミン取込み阻害作用をもつ薬物の出現が望まれ、開発されている。

最近、フェナシルアミン誘導体 (2a) の零価ニッケル錯体を用いる 1 ステップの反応により、2-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール (PI-OH) (1a) が合成された。この (1a) には、選択的なノルエピネフリン (NE) 取り込み阻害による増強作用が認められ、理想的な抗うつ薬となる可能性が考えられている。

著者は、この興味ある化合物 (1a) に着目し、その構造活性相関を明らかにするとともに、より活性の強い薬物の創製を目指して本研究を行った。

まず、PI-OH 誘導体を効率良く合成するために、零価ニッケル錯体を用いる方法の欠点であった収率面での改良に着手した。その結果、n-ブチルリチウムを用いた N-(2-ヨードベンジル) フェナシルアミン誘導体の分子内 Barbier 反応による好収率で新規な合成法を見出し、種々の PI-OH 誘導体を合成することができた。また、この反応及び零価ニッケル錯体を用いる方法の適用範囲に関する知見を明らかにした。

次に、PI-OH の NE 増強作用に対するエナンチオ選択性を明らかにするため、(1a) の光学分割を検討し、順相キラルカラム (Daicel Chiralcel OJ) を用いた HPLC により達成することができた。光学活性体の絶対構造は、CD スペクトルの励起子キラリティー法により、R-(+)-(1a) 及び S-(-)-(1a) と推定し、(+)-(1a) methiodide の X 線解析により確認した。この方法を応用して、(1b) を含む数種の誘導体の光学分割及び光学活性体の絶対構造の決定を行うことができた。

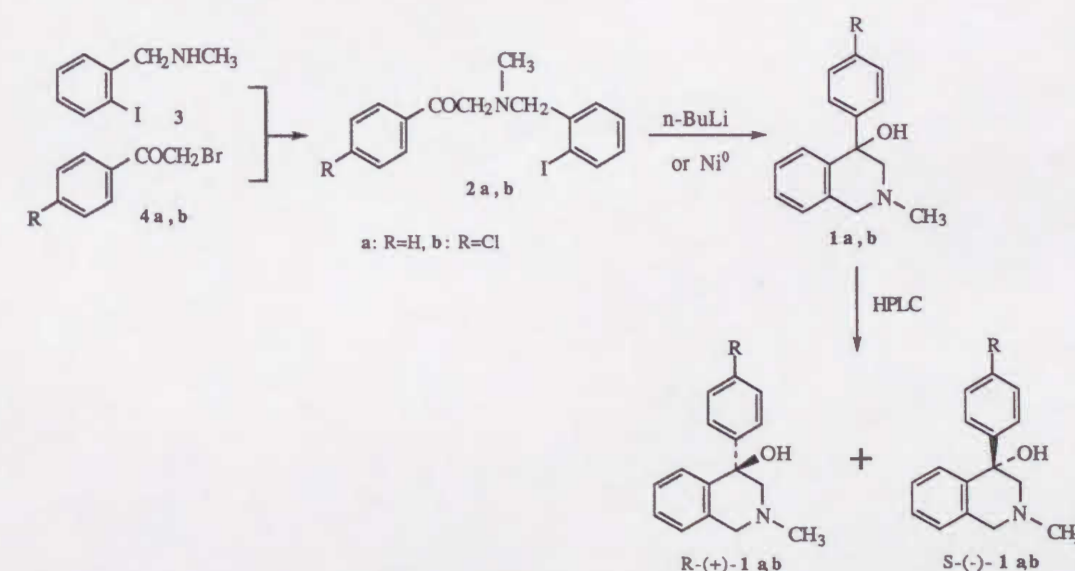
以上のように合成した種々の PI-OH 誘導体の NE 増強作用を検討することにより、以下の構造活性相関を明らかにすることができた。

1. 2 位の窒素原子上の置換基は、メチル基が最適である。
2. 3 位の置換基は活性を低下させる。
3. 4 位の水酸基が重要な働きをしている。
4. 4 位のフェニル基も重要である。このフェニル基上の置換基としては、4 位に不対電子を有するものが良く、中でも 4-クロロ基が最適である。

以上の結果から、最も強い活性を有する 4-クロロフェニル誘導体 (1b) を見出すことができた。

また、PI-OH (1a) 及び 4-クロロフェニル誘導体 (1b) の光学活性体の作用には、非常に高いエナンチオ選択性が認められた。すなわち (1a) 及び (1b) とともに R-(+)-体は NE 増強作用を示したが、S-(-)-体には増強作用も抑制作用もみられなかった。

本研究で見出された R-(+)-(1a) 及び R-(+)-(1b) は、NE 取り込み機構を研究するための重要な化合物となることが期待される。また、最も活性の強かった (1b) には抗うつ薬の一次スクリーニングであるラット強制水泳テストにおいてデシプラミンの 10 倍の活性が認められたことより理想的な抗うつ薬の候補となることが期待される。



選択的ノルエピネフリン増強作用を有するテトラヒドロ
イソキノリン誘導体の合成と構造活性相関

1 9 9 8 年

榎本 稔留

③

選択的ノルエピネフリン増強作用を有するテトラヒドロ
イソキノリン誘導体の合成と構造活性相関

1998年

榎本 稔留

目次

理論の部

緒言	1
第1章 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の合成	3
第1節 4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体 の合成に関する従来の研究概要と著者の合成方針	3
第2節 分子内 Barbier 反応による PI-OH の合成	5
第3節 零価ニッケル錯体を用いる挿入反応ならびに分子内 Barbier 反 応による 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の 合成: Reaction scope and limitations	7
第1項 2-メチル-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4- オール誘導体の合成	7
第2項 2 位置換 4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4- オール誘導体の合成	10
第3項 3,4 置換 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オ ール誘導体のジアステレオ選択的合成	12
3-1 3,4 置換 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4- オール誘導体の合成	12
3-2 3,4 置換 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4- オール誘導体の立体構造	14
第4項 4-アルキル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導 体の合成	15
第4節 4-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体 の 4-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体への変 換	17

第5節 小括	18
第2章 PI-OH 及びその誘導体の光学分割と絶対構造の決定	19
第1節 2-メチル-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール(PI-OH)の光学分割	19
第2節 光学活性 2-メチル-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール(PI-OH)の絶対構造の決定	22
第3節 4-クロロフェニル誘導体の光学分割と絶対構造の決定	28
第4節 <i>trans</i> -3,4 置換誘導体の光学分割と絶対構造の決定	29
第5節 小括	31
第3章 PI-OH の構造活性相関	32
第1節 著者の研究方針	32
第1項 置換基効果による構造活性相関	32
第2項 光学活性体の薬理作用と Easson-Stedman の仮説	34
第2節 構造活性相関を検討する上での PI-OH 誘導体の合成	35
第1項 N-置換誘導体の合成	35
第2項 1-メチル誘導体の合成	36
第3項 O-メチル誘導体の合成	36
第3節 PI-OH 誘導体の NE 増強作用	37
第4節 光学活性体の NE 増強作用	42
第5節 4-クロロフェニル誘導体のラット強制水泳テスト	43
第6節 小括	44
結語	45
謝辞	46

実験の部

実験の部	47
第1章に関する実験	48

第2章に関する実験	80
第3章に関する実験	85

引用文献及び注	90
---------	----

緒言

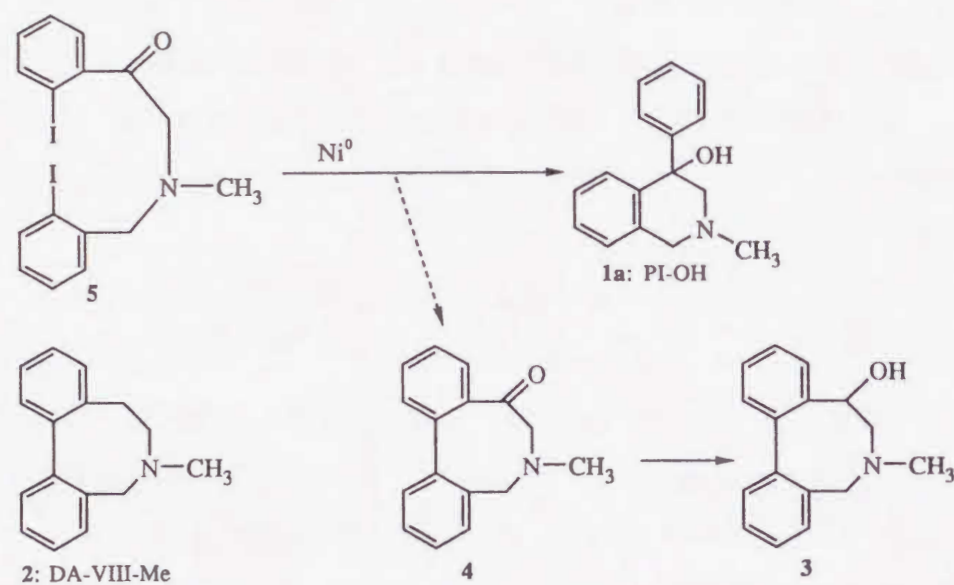
うつ病は感情障害と欲動障害を主症状とする疾患であり、その発生率は WHO の統計によると全世界で 3 % であり、なお増加傾向にあるといわれている。現在までうつ病の治療には、主としてイミプラミンやアミトリプチリン等の三環系抗うつ薬が使用されてきたが、抗コリン性副作用や心毒性が強く、近年、三環系抗うつ薬が薬物服用による死因の第 1 位であったというアメリカでの調査報告もあり、より副作用の少ない「第 2 世代」の抗うつ薬の開発が期待されている¹⁾。Leonard は「第 2 世代」の抗うつ薬の条件として i) 化学構造が従来の三環系抗うつ薬と著しく異なる(ジベンズアゼピン骨格を有しない)こと、ii) 三環系抗うつ薬に比べノルエピネフリン(NE)あるいはセロトニン(5-HT)のいずれかに選択的な取り込み阻害作用を有すること、iii) 心毒性や抗コリン性副作用が少ないこと、iv) この 10 年以内に抗うつ作用が確立されていることを挙げ、このうち 1 つ以上の条件を満たす薬物であると定義している²⁾。

木原らは、 α -アドレナリン遮断作用を有する³⁾ アポガランタミン類似体の合成研究⁴⁾ の途上において得られた 2-メチル-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール(PI-OH)(1a)が、これらの条件に合致する「第 2 世代」の抗うつ薬となり得ることを見出した。すなわち、 α_1 -アドレナリン遮断作用を持つ 6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロジベンズ[c,e]アゾシン(DA-VIII-Me)(2)^{4a)} の 8-ヒドロキシ体(3)を合成する目的で、その前駆体となる 8-オキシ体(4)を合成するため、2-ヨード-N-(2-ヨードベンジル)-N-メチルフェナシルアミン(5)の零価ニッケル錯体による閉環反応を試みたところ、期待されたアゾシン体(4)は得られず、(1a)が得られた⁵⁾(Scheme 1)。ところが、この(1a)には交感神経末端への NE 取り込み(uptake 1)阻害作用が認められ、その作用は取り込み阻害薬として知られるコカインや三環系抗うつ薬のデシプラミン(6)、同じく抗うつ薬で(1a)と同じテトラヒドロイソキノリン骨格を有するノミフェンシン(7)よりも強く、濃度依存的であり、デシプラミン(6)やノミフェンシン(7)にみられるような高濃度における抑制作用(α_1 -遮断作用)を示さなかった⁶⁾。しかも作用は NE に選択的であり、5-HT, アセチルコリン, ドーパミンに対しては何の作用も示さなかった。さらに、抗うつ作用の

指標となるマウスの強制水泳テストにおいて運動量増加が認められている。

著者はこの PI-OH (1a) に注目し、その構造活性相関を明らかにするため、種々の誘導体の合成ならびに光学分割について研究を開始した。その結果、新規分子内 Barbier 反応による 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の好収率・短工程の合成法を確立することができた。また、キラルカラムを用いた HPLC により (1a) 及び数種の誘導体の光学分割を行い、それら光学活性体の絶対構造を明らかにすることができた。さらに、合成した誘導体及び光学活性体の NE 取り込み阻害作用を検討し、(1a) の構造活性相関に関する知見を得ることもできた。

以下、PI-OH (1a) の誘導体の合成、光学分割、及び構造活性相関について詳述する。



Scheme 1

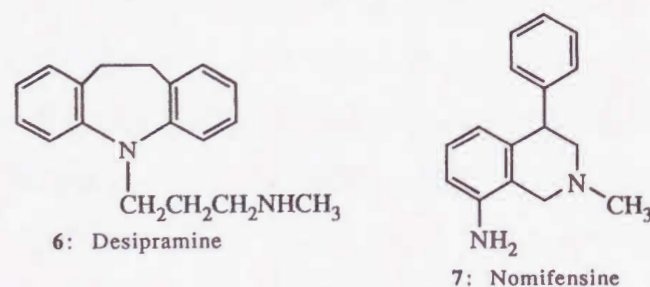
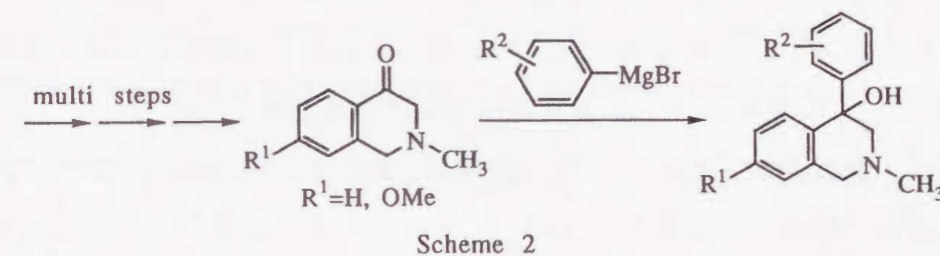


Chart 1

第1章 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の合成

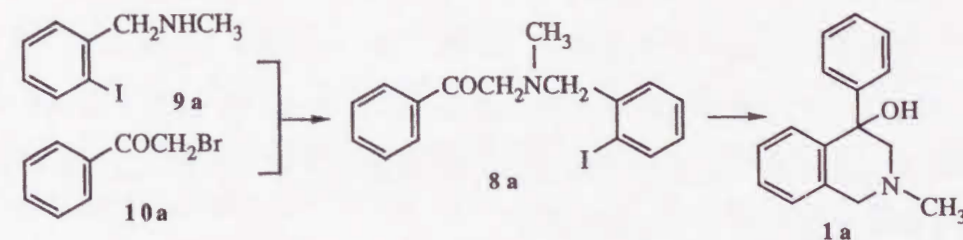
第1節 4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の合成に関する従来の研究概要と著者の合成方針

これまで 4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の合成は、主として相当する 4-イソキノロン誘導体とフェニルマグネシウムブロミドとの Grignard 反応により行われてきた⁷⁾。しかし、この 4-イソキノロン誘導体の合成は反応工程の面、収率面ともに困難なものであった (Scheme 2)。



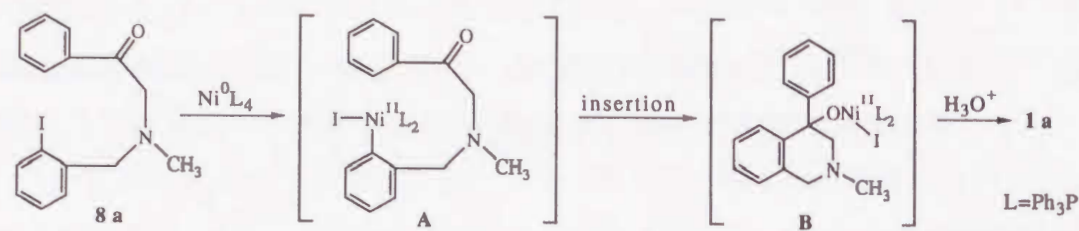
Scheme 2

これに対し、木原らの見出した零価ニッケル錯体の挿入反応を用いる方法は、2-ヨードベンジルアミン誘導体 (9a) とフェナシルプロミド (10a) より容易に導かれる N-(2-ヨードベンジル)フェナシルアミン誘導体 (8a) より 1 ステップで合成できる利点がある (Scheme 3)⁸⁾。



Scheme 3

本反応の反応機構は、次のようであると推定されている (Scheme 4)。



Scheme 4

まず、零価ニッケル錯体はベンジル基のハロゲンに酸化的付加をし、2 価のアリールニッケル錯体 (A) を形成する。次いで、分子内カルボニル基挿入反応が起こり、イソキノリン錯体 (B) を形成する。その後、反応液の塩酸処理により加水分解を受けイソキノリン-4-オール (1a) が生成すると考えられる。

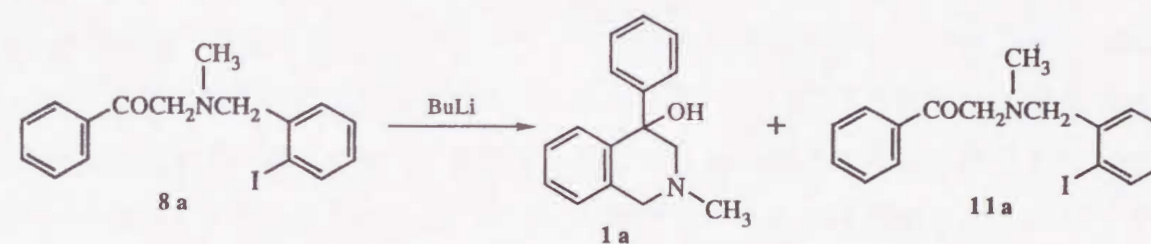
これまで、遷移金属錯体への一酸化炭素挿入反応は、合成法的な研究及び反応機構の研究の面より数多くの報告がある⁹⁾。しかし、二酸化炭素¹⁰⁾ やホルムアルデヒド¹¹⁾、ホルミル基¹²⁾、あるいはケトン挿入反応¹³⁾ の報告例は少なく、本反応は極めて興味深いものであると思われる。そこで著者も本方法を用いて 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体を合成することにした。

ところが、このような反応は典型金属においてはごくありふれたものであり¹³⁾、その代表例がよく知られる Grignard 反応である。ハロゲン化物と金属より有機金属化合物を生成した後、カルボニル化合物と反応する Grignard 型の反応を 1 ステップで行うのが Barbier 反応であるが、フェナシルアミン誘導体 (8a) は分子内にハロゲンとカルボニル基を有するので PI-OH (1a) の合成にも当然応用できると考えられる。零価ニッケル錯体を用いる挿入反応の収率は 40 % 前後と低いため⁸⁾、著者は収率の向上を目的として分子内 Barbier 反応により PI-OH (1a) 及びその誘導体の合成を併せて検討することにした。

第2節 分子内 Barbier反応による PI-OH の合成¹⁴⁾

まず、金属マグネシウムによる方法¹⁵⁾、金属リチウムを用い超音波を照射する方法¹⁶⁾ を検討したが、原料回収に終わった。両方法ともマグネシウムあるいはリチウムの消費がみられなかったことよりアリールヨードにマグネシウム、リチウムが付加していないものと思われる。

そこで、*n*-ブチルリチウム (*n*-BuLi) を用いる方法¹⁷⁾ を検討することにした。テトラヒドロフラン (THF) 中、-78℃ において、フェナシルアミン誘導体 (8a) に 1 等量の *n*-BuLi を作用させたところ PI-OH (1a) が収率 64 % で得られ、原料 (8a) 11 % を回収した (Table 1 の run 1)。また、原料 (8a) の脱ヨウ素体 (11a) が収率 17 % で得られたが、当初予想された *n*-ブチル基がカルボニル基に求核付加した生成物は得られなかった (Scheme 5)。これは、リチウムとヨウ素の交換反応が、*n*-ブチル基のカルボニル基への求核付加反応より速いためであると考えられる。



Scheme 5

次いで、最適条件を見出すため、反応条件の検討を行った。その結果を Table 1 に示す。

これからわかるように、THF 中、1.3 等量の *n*-BuLi を用いたときが 69 % と最も収率が良く (run 2)、零価ニッケル錯体を用いる方法に比べ 30 % 近く向上した。これ以上 *n*-BuLi の等量数を増加しても収率に変化はなく (run 3)、また、溶媒にエーテルを用いた場合、収率の低下がみられた (run 4)。そこで、run 2 の方法を分子内 Barbier 反応の一般的方法として用いることにした。

Table 1. Reactions of the phenacylamine (8a) with n-BuLi

run	n-BuLi (eq)	solvent	condition	yield (%)		
				1a	11a	8a
1	1.0	THF	-78°C, 10 min to rt	64	17	11
2	1.3	THF	-78°C, 10 min to rt	69	18	—
3	1.5	THF	-78°C, 10 min	62	24	—
4	1.3	ether	-78°C, 10 min	54	15	—

これまで Barbier 反応は種々の典型金属¹⁸⁾, ランタノイド¹⁹⁾ を用いて行われ、電気化学的な酸化還元を利用する方法²⁰⁾ も報告されている。また、分子内 Barbier 反応についてもいくつかの報告例があり^{18a, 19c, 21)}, n-BuLi を用いる方法も Molander らにより報告されている^{19c)}。しかし、用いられるハライドは、アルキルハライド, アリルハライドまたはベンジルハライドが多く、アリールハライドでは反応が進行しないという報告もある^{18a)}。今回の PI-OH (1a) の合成はアリールヨードで反応が進行しており、大変有意義なものであると考えられる。

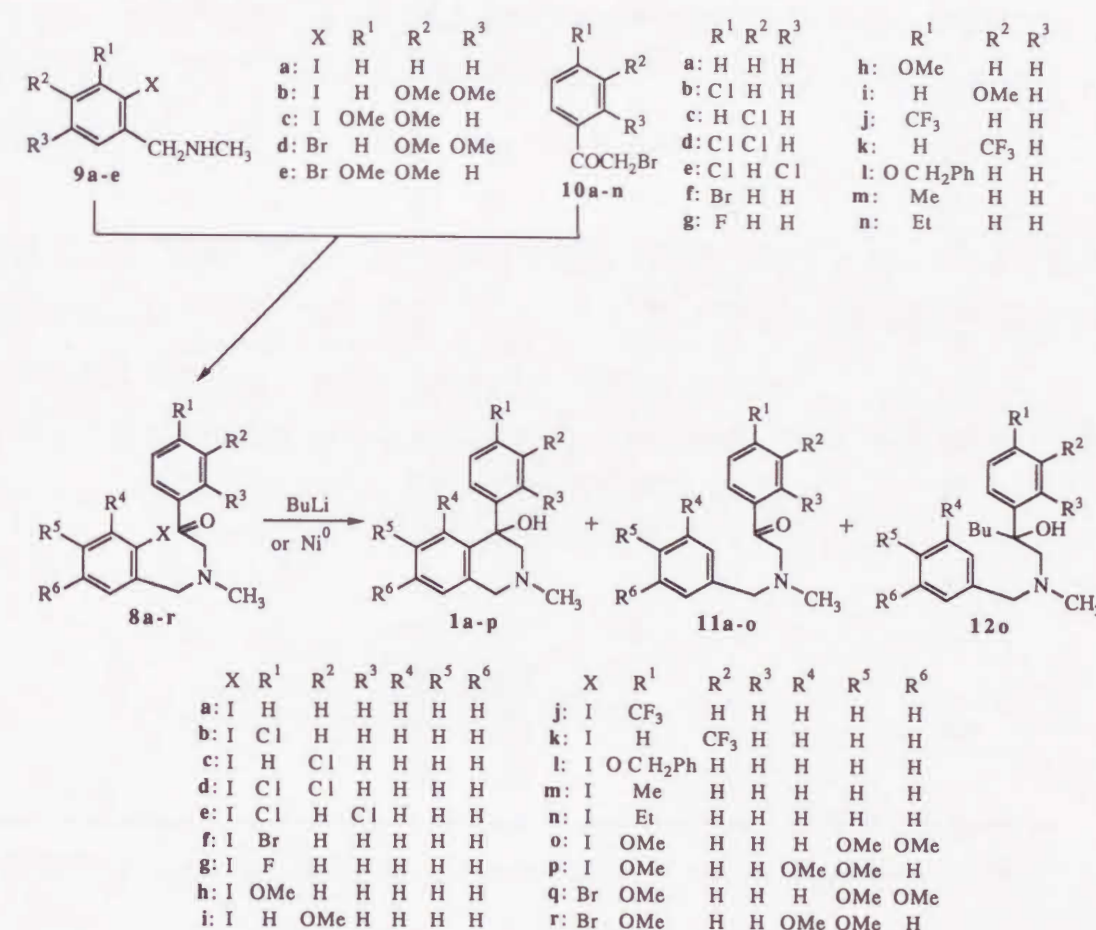
第3節 零価ニッケル錯体を用いる挿入反応ならびに分子内 Barbier 反応による 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の合成:

Reaction scope and limitations

第1項 2-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の合成²²⁾

4 位のフェニル基に種々の置換基を有する誘導体 (1a-p) の合成を検討した。

反応の鍵中間体となる N-(2-ハロゲンベンジル)-N-メチルフェナシルアミン誘導体 (8a-r) は、相当するベンズアルデヒド誘導体とメチルアミンとの還元的アミノ化²³⁾ によって得られた 2-ハロゲン-N-メチルベンジルアミン誘導体 (9a-e) とフェナシルブロミド誘導体 (10a-n) より収率 32-95 % で合成した。これを零価ニッケル錯体



Scheme 6

あるいは *n*-BuLi で処理して 2-メチル-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体 (1a-p) に導いた (Scheme 6)。反応結果を Table 2 に示す。

Table 2. Yields of Isoquinolinols (1a-p) from *N*-Benzylphenacyl-amines (8a-r) with *n*-BuLi and Zerovalent Nickel

Starting material	Yield (%) of product			
	with <i>n</i> -BuLi		with Ni(0)	
	Isoquinolinol	By-Product	Isoquinolinol	
8a	1a 69	11a 18	1a 45	
8b	1b 62	11b 8	1b 12(12) ^{a)}	
8c	1c 54	11c 6	1c 11(11) ^{a)}	
8d	1d 51	11d 13	1d 30 ^{b)}	
8e	1e 58	11e 16	—	
8f	1f 67	11f 12	1f 19(13) ^{a)}	
8g	1g 59	11g 9	1g 35	
8h	1h 50	11h 21	1h 21	
8i	—	—	1i 37 ^{b)}	
8j	1j 65	—	—	
8k	1k 73	11k 11	1k 41	
8l	1l 48	11l 14	—	
8m	1m 61	11m 19	—	
8n	1n 64	11n 15	1n 27	
8o	1o 77	11o 3	1o 30	
8p	1p 64	11o 15	—	
8q	1o 0	11o 17	1o 29	
		12o 31		
8r	1p 9	11o 25	1p 27	
		12o 26		

a) A numerical value in parenthesis is a yield of (1a). b) Ref 8.

これらの結果より以下のことが判明した。

1) 一般的に *N*-(2-ヨードベンジル)フェナシルアミンの分子内閉環反応では、*n*-BuLi を用いる Barbier 反応の方が零価ニッケル錯体を用いる挿入反応よりもイソキノリン-4-オールの収率が高い。

2) 分子内 Barbier 反応では目的とするイソキノリン-4-オールの他に原料の脱ハロゲン体が得られる。

3) フェナシル基のベンゼン環上にハロゲン原子を有するフェナシルアミン (8b, c, f) の閉環反応では、零価ニッケル錯体を用いたときにはイソキノリン-4-オールの脱ハロゲン体 (1a) が副生したのに対して、Barbier 反応では脱ハロゲン体の副生はみられず好結果を与える。

4) ベンジル基のベンゼン環上のヨウ素原子を臭素原子に置き換えたフェナシルアミン (8q, r) の挿入反応はヨウ素化合物 (8o, p) と差がない。これに対し、Barbier 反応では、臭素化合物 (8q, r) では目的とするイソキノリン-4-オールはほとんど得られず、原料フェナシルアミンの脱ハロゲン体 (11o) と共に *n*-ブチル基がカルボニル基に求核付加したアルコール体 (12o) が得られる。

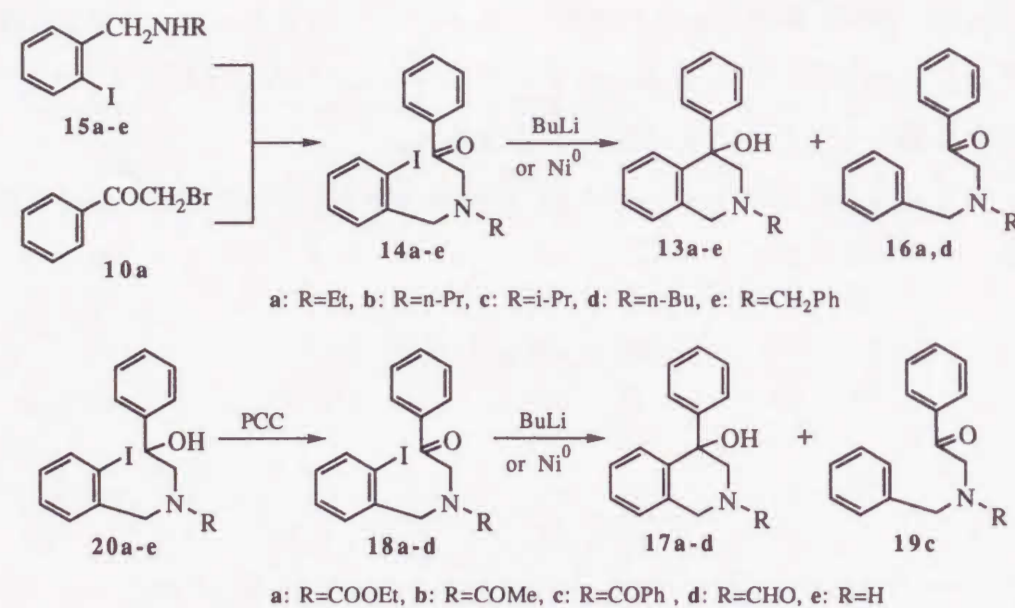
上記 3), 4) 項から零価ニッケル錯体 [(Ph₃P)₄Ni⁰] がアリールハライドに酸化的付加をするにはハロゲン間に差はないが、アリールリチウムの生成にはハロゲンの反応性が大きく関与していることが明らかとなった。

なお、ここに合成したイソキノリン-4-オール (1a-m) の NE 増強作用については後述する。

第2項 2 位置換 4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の合成^{2,2)}

2 位の窒素原子にアルキル置換基を有する誘導体 (13a-e) の合成を検討した。また窒素原子の塩基性をなくしても反応が進行するかどうかを調べるため、カルバメート誘導体 (17a) 及びアミド誘導体 (17b-d) の合成を検討した。

反応の鍵中間体である N-アルキル-N-(2-ヨードベンジル)フェナシルアミン (14a-e) は、2-ヨードベンズアルデヒドとアルキルアミンとの還元的アミノ化によって得られた N-アルキル-2-ヨードベンジルアミン (15a-e) とフェナシルブロミド (10a) より収率 78-97 % で合成した。一方、N-アシル-N-(2-ヨードベンジル)フェナシルアミン (18a-d) は、 β -フェニルエタノールアミン誘導体 (20e) のアシル化の後、クロロクロム酸ピリジン (PCC) 酸化²⁴⁾ により好収率で合成した。これらの誘導体について零価ニッケル錯体を用いる挿入反応及び分子内 Barbier 反応を行い、イソキノリン-4-オール誘導体 (13a-e, 17a-d) の合成を検討した (Scheme 7)。反応結果を Table 3 に示す。



Scheme 7

Table 3. Yields of Isoquinolinols (13a-e, 17a-d) from N-Benzyl-phenacylamines (14a-e, 18a-d) with n-BuLi and Zerovalent Nickel

Starting material	Yield (%) of product			
	with n-BuLi		with Ni(0)	
	Isoquinolinol	By-Product	Isoquinolinol	
14a	13a	93	16a	5
14b	13b	80	16b	0
14c	13c	82	16c	0
14d	13d	89	16d	3
14e	13e	86	16e	0
18a	17a	61	17a	45
18b	17b	0	17b	40
18c	17c	25	18c	37 ^{a)}
18d	17d	0	17d	33

a) Starting material 18c was recovered in 37 % yield.

N-アルキル誘導体 (13a-e) では、零価ニッケル錯体を用いる方法、Barbier 反応とも N-メチル誘導体よりも収率が良かった。

N-アシルフェナシルアミン (18a-d) の零価ニッケル錯体による閉環反応の収率は 33-56 % とまずまずであった。しかしながら、Barbier 反応はカルバメート誘導体 (17a) を除いては不満足な結果となった。(18a)-(18d) 間の反応性の差はアミドグループ内の共鳴効果の差によると考えられる。

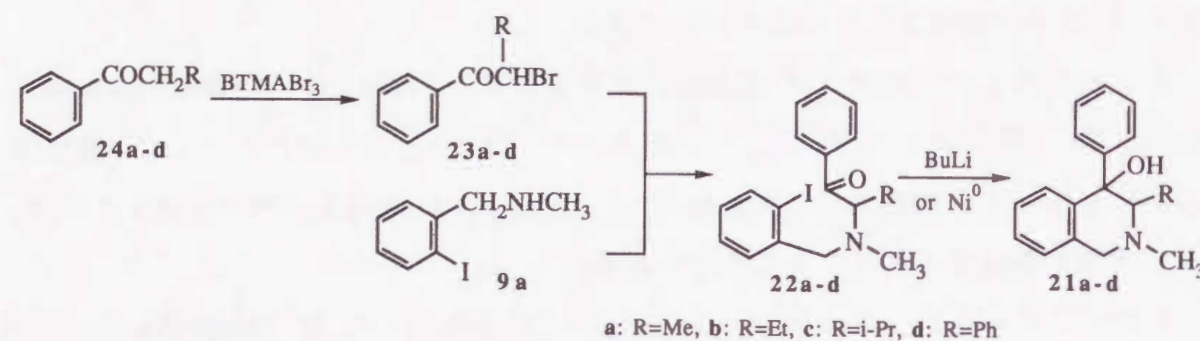
なお、ここに合成したイソキノリン-4-オール (13a-d) の NE 増強作用については後述する。

第3項 3,4 置換 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体のジアステレオ選択的合成²⁵⁾

PI-OH の NE 増強作用の置換基効果を調べる目的で、3 位に置換基を有する 2-メチル-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体 (21a-d) の合成ならびに立体構造について検討した。

3-1 3,4 置換 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の合成

反応の中間体であるフェナシルアミン誘導体 (22a-d) は、2-ヨード-N-メチルベンジルアミン (9a) とアルキルフェニルケトン (24a-d) をベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド (BTMABr₃)²⁶⁾ により臭素化したフェナシルブロミド (23a-d) より収率 42-96 % で合成した (Scheme 8)。これらの誘導体について、零価ニッケル錯体を用いる挿入反応及び分子内 Barbier 反応を行い、イソキノリン-4-オール (21a-d) の合成を検討した。反応結果を Table 4 に示す。



Scheme 8

Table 4. Yields of Isoquinolinols (21a-d) from N-Benzylphenacyl-amines (22a-d) with n-BuLi and Zerovalent Nickel

Starting material	Yield (%) of product			
	with n-BuLi		with Ni(0)	
22a	21a	73	21a	80
22b	21b	62	21b	71
22c	21c	31	21c	13
22d	21d	57	21d	47

フェナシルアミン誘導体 (22a, b, d) の閉環反応は Barbier 反応が収率 57-73 %, 零価ニッケル錯体を用いる方法が収率 47-80 % といずれも好結果を与えた。興味深いことに、(22a, b) の閉環反応では、零価ニッケル錯体を用いる方法の方が Barbier 反応よりも収率が良かった。これらの収率は、これまで零価ニッケル錯体を用いる方法により合成された N-メチルイソキノリン-4-オール誘導体の収率 (45 % 以下)⁸⁾ のほぼ 2 倍であった。この結果は、フェナシルアミン誘導体 (22a, b) の α -位置換基の Thorpe-Ingold 効果²⁷⁾ によると考えられる。

一方、 α -イソプロピルフェナシルアミン (22c) の閉環反応は、いずれの方法でも収率が低かった。これは、イソプロピル基とフェニル基との立体障害によると考えられる。

なお、ここに合成したイソキノリン-4-オール誘導体 (21a, d) の NE 増強作用については後述する。

3-2 3,4 置換 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の立体構造

イソキノリン-4-オール (21a) には 3,4-*trans* と 3,4-*cis* の 2 つのジアステレオマーが考えられるが、これら 2 つのジアステレオマーは Figure 1 に示すように、それぞれ A, B 及び C, D の 2 つの half-chair conformation をとることができる²⁸⁾。¹H-NMR スペクトルは、零価ニッケル錯体を用いる方法、Barbier 反応の生成物とも同一の 1 つのジアステレオマーのみが生成していることを示唆していた。そして、nuclear Overhauser effect (NOE) 実験により、1-H_{a,x} と 3-H_{a,x} の間に 4.4 % の、また、3-H_{a,x} と 4-フェニル基のプロトンとの間に 12.9 % の NOE が観測されたことより、(21a) は 3,4-*trans* 体であり、A の conformation をとっていることが明らかとなった。他の 3 つのイソキノリン-4-オール (21b-d) についても同様に、¹H-NMR スペクトルと NOE 実験により、全て A の conformation をとった 3,4-*trans* 体のみ生成していることが判明した。従って、フェナシルアミン誘導体 (22a-d) の Barbier 反応及び零価ニッケル錯体による閉環反応は、ジアステレオ選択的に *trans*-3,4 置換イソキノリン-4-オール (21a-d) を与えると結論づけられる。これは、4-フェニル基と 3 位の置換基との立体障害によると考えられる。

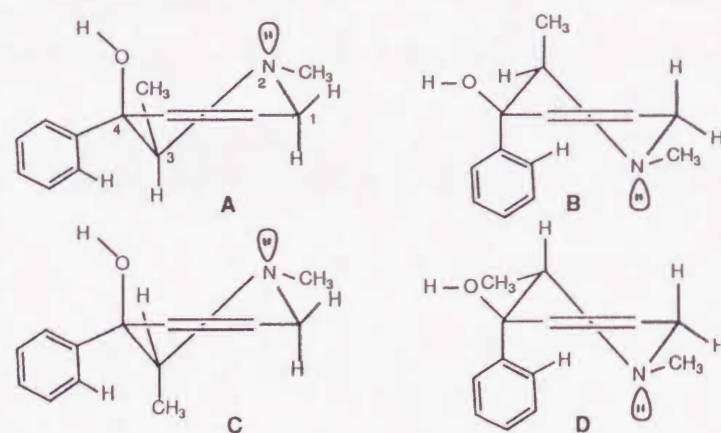


Figure 1

第4項 4-アルキル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の合成²²⁾

フェニルケトン以外でも閉環反応が起こるかどうかを調べるため、4-アルキルイソキノリン-4-オール誘導体 (26a-c) の合成を検討した。

反応の鍵中間体であるアルキルアミノメチルケトン (27a-c) は、ベンジルアミン (9a, 15e) とアルキルメチルケトン (29a, b) を BTMABr₃ で臭素化したアルキルプロモメチルケトン (28a, b) より収率 42-88 % で合成した (Scheme 9)。これらの誘導体について零価ニッケル錯体を用いる挿入反応及び分子内 Barbier 反応を行い、イソキノリン-4-オール (26a-c) の合成を検討した。反応結果を Table 5 に示す。

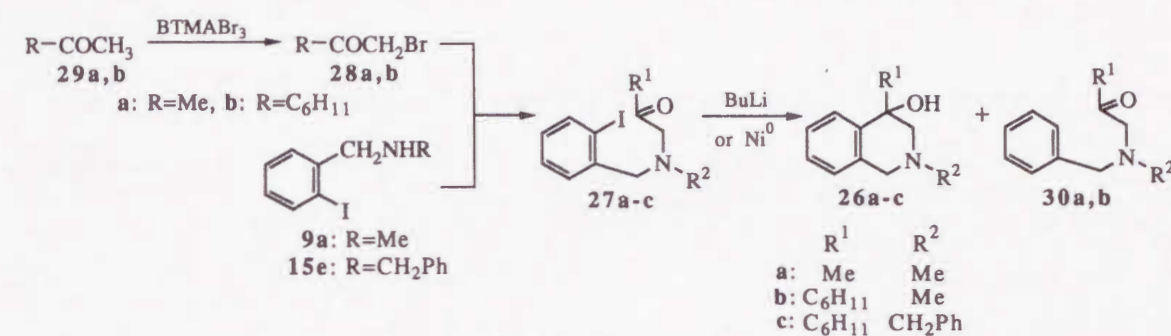


Table 5. Yields of Isoquinolinols (26a-c) from Alkyl Aminomethyl Ketones (27a-c) with n-BuLi and Zerovalent Nickel

Starting material	Yield (%) of product			
	with n-BuLi		with Ni(0)	
	Isoquinolinol	By-Product	Isoquinolinol	
27a	26a 72	30a 15	26a 27	
27b	26b 56	30b 12	26b 15	
27c	26c 43	—	—	

零価ニッケル錯体を用いる方法, Barbier 反応のいずれの方法も、アルキルケトンでもフェニルケトンと同様に反応が進行することが判明した。しかも、4-フェニル誘導体と同様に、4-アルキル誘導体でも Barbier 反応の方が零価ニッケル錯体を用いる方法より好収率であった。

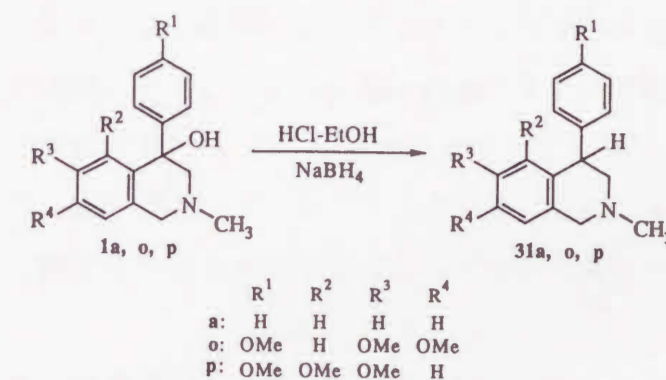
なお、ここに合成したイソキノリン-4-オール誘導体 (26b) の NE 増強作用については後述する。

第4節 4-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の 4-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体への変換²¹⁾

第3節で合成した 4-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体は、容易に薬理活性を有する 4-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体へ変換できる³⁰⁾。

ヒガンバナ科植物インドハマユウより小林らにより単離・構造決定された³¹⁾ アルカロイドのチェリリン (32), ラティファイン (33) より導かれる 0,0-ジメチルチェリリン, 0,0-ジメチルラティファインのラセミ体 (31o, p)、及び 2-メチル-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (31a) をイソキノリン-4-オール (1o, p) 及び (1a) の脱水, 還元により 70-80 % の好収率で合成することができた (Scheme 10)。

なお、イソキノリン (31a) [PI-OH (1a) のデオキシ体] の NE 増強作用については後述する。



Scheme 10

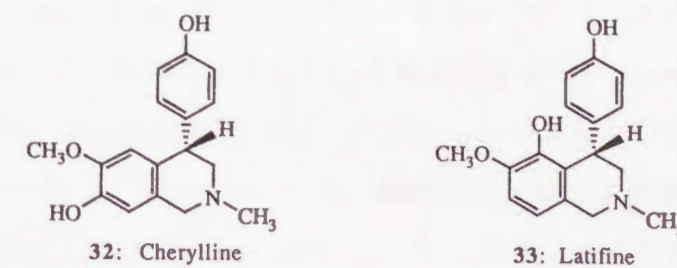


Chart 2

N-(2-ヨードベンジル)アミノメチルケトン誘導体の n-BuLi を用いる分子内 Barbier 反応及び零価ニッケル錯体を用いる挿入反応により、これまで合成困難であった 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体を短工程・好収率で合成できることが判明した。特に、分子内 Barbier 反応は、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の最も簡便な合成法として特筆される。

また、3,4 置換体の合成では、いずれの方法でもジアステレオ選択的に *trans* 体を得られることが明らかとなった。

さらに、4-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体は脱水・還元することにより、容易に 4-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体へ変換できることがわかった。

不斉炭素原子を有する薬物では、光学異性体が生体内の受容体や酵素によって識別されることにより、主薬効や毒性が光学異性体間で異なることが多い。近年、新薬で不斉炭素原子を有するものは、所望の薬理作用を有する 1 種の光学活性体として開発されるようになってきている。PI-OH (1a) も C-4 位に不斉炭素原子を有するラセミ体であるので、著者は両光学異性体間の薬理作用の差を明らかにするため、(1a) 及びその誘導体の光学分割を検討した。

第1節 2-メチル-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール(PI-OH)の光学分割³²⁾

まず、PI-OH (1a) をジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸³³⁾、ジベンゾイル-L-酒石酸³⁴⁾、S-(+)-カンファー-10-スルホン酸³⁵⁾ とのジアステレオマーの塩とし、分別再結晶により分割することを検討したが、いずれの塩も結晶化せず、不成功に終わった。また (+)-N-トシルバリンクロリド³⁶⁾、(+)-O-アセチルマンデル酸³⁷⁾、R-(-)-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-2,4-ジオン³⁸⁾ とジアステレオマーのエステルとし、クロマトグラフィーにより分割することも検討したが、いずれもエステル化されず、原料回収に終わった。

そこで、キラルカラムを用いる HPLC による分割を検討することにした³⁹⁾。カラムとして順相系の Daicel Chiralcel を選び、OB, OC, OD, OF, OG, OJ について分離能を検討した。Chiralcel は、セルロース被覆シリカゲル系充填剤を担体としており、OB-OJ で糖の OH 残基に結合している置換基が異なっている。Figure 2 に各カラムの最適条件により分離した HPLC のクロマトグラムを示す。これより OB, OC, OF, OG は分離能が悪く、OD はかなりの分離能を示しているが最適なのは OJ であることがわかる。従って、この Chiralcel OJ により (1a) の光学分割を行うことにした。

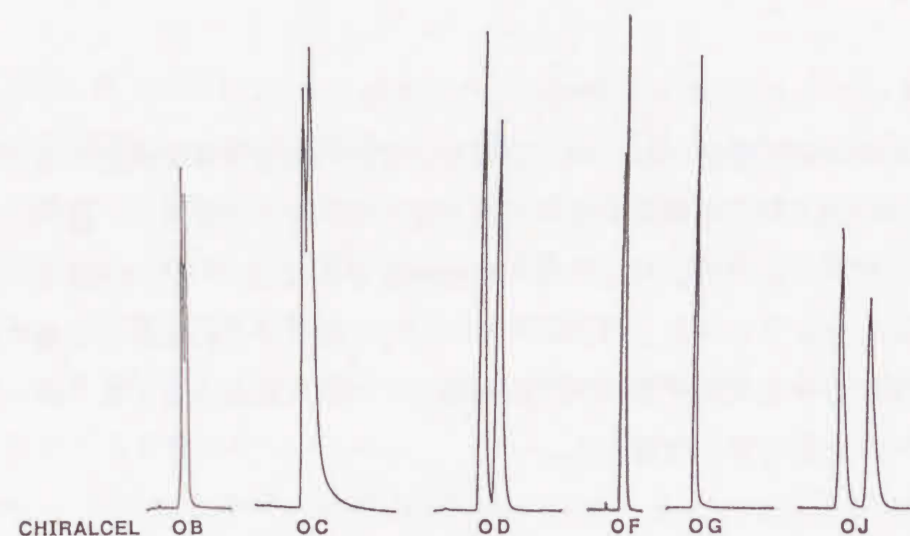


Figure 2. Chromatograms of racemic PI-OH with Daicel Chiralcel series.

Column size: 4.6 mm ID \times 25 cm.

Column temperature: 40°C (OB), 30°C (OC-OJ).

Eluent: hexane-2-propanol 9:1 (OB-OG), 25:1 (OJ).

Flow rate: 1.0 ml/min.

Detection: UV 220 nm.

(1a) のラセミ体を Chiralcel OJ (分析用) で分離したところ、完全に分離した 2 つのフラクションが得られた (Figure 3)。

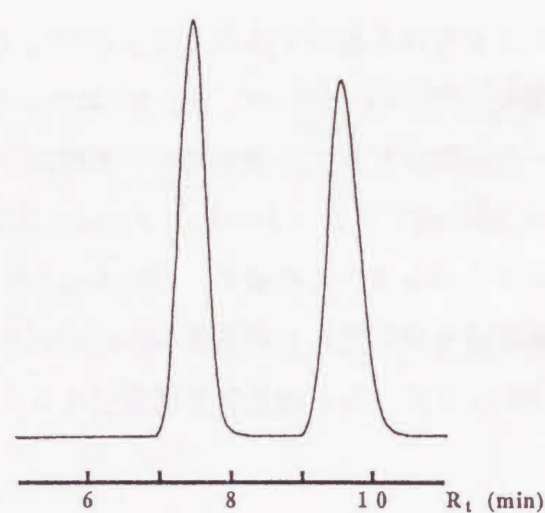


Figure 3. Chromatogram of racemic PI-OH with Chiralcel OJ.

Column temperature: 30°C.

Eluent: hexane-2-propanol 25:1.

Flow rate: 1.0 ml/min.

Detection: UV 220nm.

Injection: 10 μ g (10 μ l).

最初の R_t 7.5 分 (セミ分取用カラムでは 10.0 分、実験の部 p 80 参照) のフラクションからは、融点 119.5–120°C, $[\alpha]_D +38.9^\circ$ (メタノール) の無色針状結晶が得られ、次の R_t 9.6 分 (同 12.9 分) のフラクションからは、融点 120°C, $[\alpha]_D -38.9^\circ$ (メタノール) の無色針状結晶が得られた。ラセミ体及び両光学活性体の ^1H -NMR スペクトルは完全に一致した。両光学活性体の光学純度は Chiralcel OJ で検定し、それぞれ 100 %ee であることを確認した。なお、ラセミ体と両光学活性体とは IR スペクトルが異なることよりラセミ体 (1a) はラセミ化合物であることが判明した。

第2節 光学活性 2-メチル-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール(PI-OH)の絶対構造の決定^{3,2)}

光学分割した PI-OH (1a) の両光学活性体の CD スペクトルを測定したところ、(+)-体は $[\theta]_{220} -38000$, $[\theta]_{205} +16000$ を、(-)-体は $[\theta]_{220} +38000$, $[\theta]_{205} -16000$ を示すそれぞれ典型的な分裂型 Cotton curve が得られた (Figure 4)。そこで円二色性励起子カイラリティー法⁴⁰⁾により両光学活性体の絶対構造を推定した。

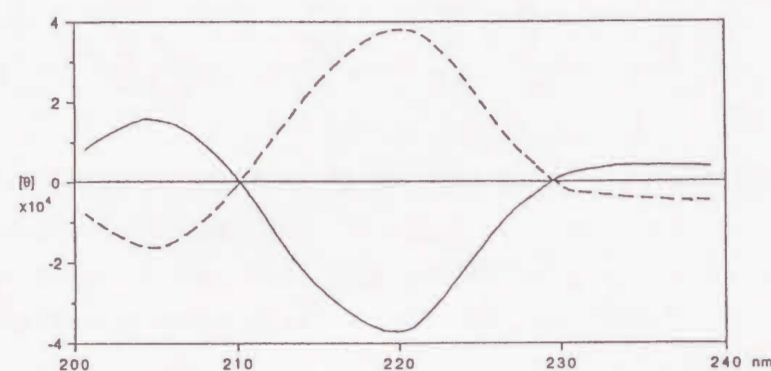


Figure 4. CD spectra of (+)- and (-)-PI-OH in MeOH (0.0103 mg/ml). Each spectrum was the result of 4 computer averaged scans: (—), (+)-PI-OH; (---), (-)-PI-OH.

発色団として 4-フェニル基及びイソキノリンのベンゼン環を考え、2つの発色団と4位の炭素の配置を両光学活性体について Figure 5 に示した。

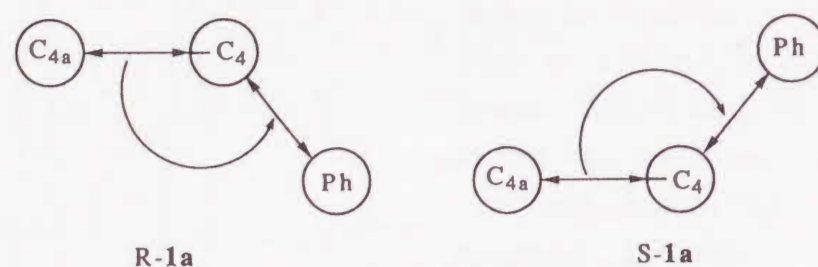
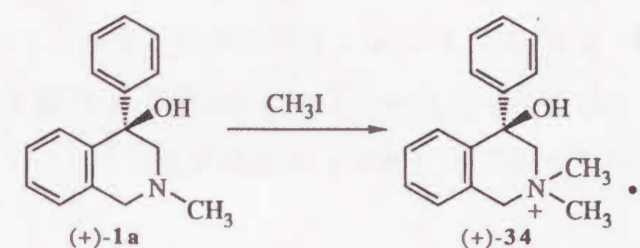


Figure 5

まず R-体においては、2つの発色団の電気遷移モーメントは左回りのねじれ、すなわち負の励起子カイラリティーをなしており、第1 Cotton 効果は負、第2 Cotton 効果は正となる。つまり、R-体は (+)-体であることが推定される。同様に、S-体の2つの発色団の電気遷移モーメントは右回りのねじれ、すなわち正の励起子カイラリティーをなしており、第1 Cotton 効果は正、第2 Cotton 効果は負となる。つまり S-体は (-)-体であることが推定される。このように推定した絶対構造を確認するため X 線解析を行うことにした。

(1a) は重原子を含まないため X 線解析の Bijvoet 法による絶対構造の決定ができない。そこで、(+)-(1a) を methiodide [(+)-34] $[\alpha]_D +22.8^\circ$ (メタノール) に導いた (Scheme 11)。



Scheme 11

この (+)-(34) の X 線結晶構造解析を行い、Bijvoet 法により、絶対構造は R であると決定した。そして、Figure 6 のような分子構造をとっていることが判明した。Table 6 に atomic coordinate を、Table 7 に bond length, bond angle, torsion angle を示す。これらより次のことが明らかとなった。

1) 2 つのフェニル基は歪みが 0.09 Å 以内の平面であり、それらの 2 面体角は 60.2° である。

2) 4 位の水酸基は β -pseudoequatorial に、フェニル基は α -pseudoaxial に結合している。

3) テトラヒドロピリジン環は 2 位の窒素原子で envelope 型となった chair conformation をとっている。これは、窒素原子に結合したメチル基がかさ高いフェニル基により反対側へ押し出されたためであると考えられる。

Methiodide に導く反応には 4 位の不斉炭素は全く関与していないので、(+)-(1a) は R-配置ということになる。すなわち、(-)-(1a) は S-配置である。この X 線解析の結果は、CD スペクトルにより推定した絶対配置に一致している。

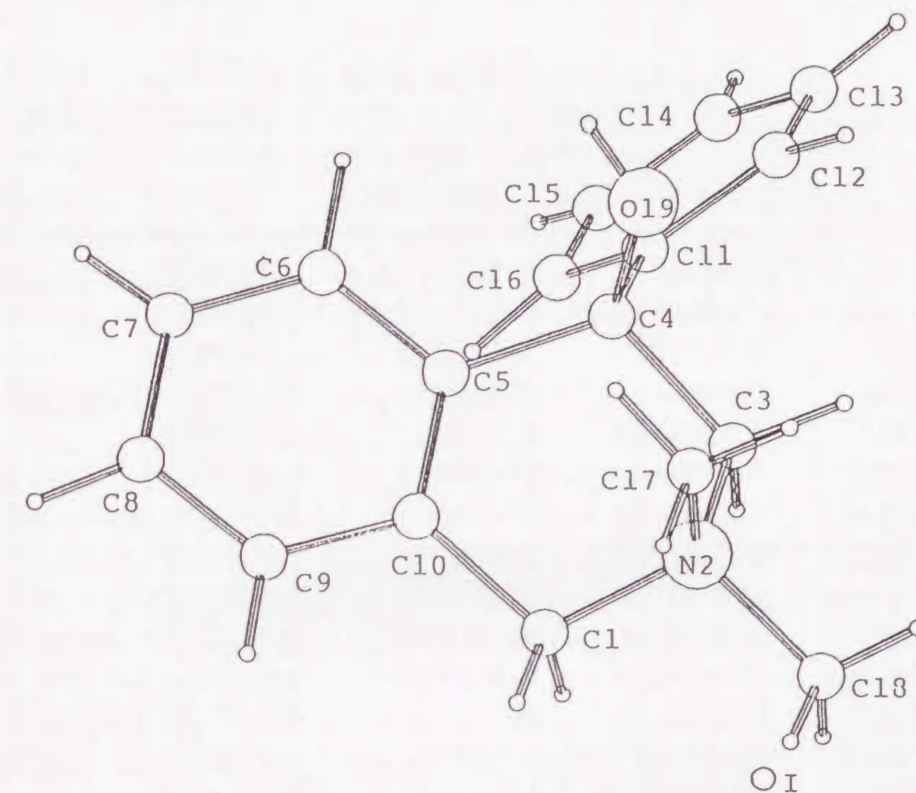


Figure 6. Single-crystal X-ray diffractometric determined structure of (+)-PI-OH methiodide.
Crystal data: molecular formula $C_{16}H_{17}NO \cdot CH_3I$, Mr 381.26; orthorhombic; space group $P2_12_12_1$; unit cell $a=12.667(3)$, $b=16.119(3)$, $c=8.159(1)$ Å; $V=1665.9(6)$ Å³; $z=4$, $D_x=1.520$ Mg·m⁻³; (Mo K α)=0.71069 Å; μ (Mo K α)=1.943 mm⁻¹; $F(000)=760$; R value 0.029; room temperature.

Table 6. Fractional coordinates with their e.s.d.'s
in parentheses and equivalent thermal parameter (\AA^2)
for (+)-PI-OH methiodide

$$B_{eq} = 4/3 \sum (a_i a_j) \beta_{ij}$$

	x	y	z	B_{eq}
I	0.58560(3)	0.61738(2)	0.48558(5)	4.36
C(1)	0.4909(4)	0.5381(3)	0.0072(9)	4.42
N(2)	0.5972(3)	0.4966(2)	-0.0022(5)	3.46
C(3)	0.6063(4)	0.4384(3)	0.1415(6)	3.00
C(4)	0.5240(4)	0.3685(3)	0.1439(6)	2.74
C(5)	0.4156(4)	0.3988(3)	0.0923(6)	3.23
C(6)	0.3309(4)	0.3438(4)	0.0979(8)	4.22
C(7)	0.2325(4)	0.3665(4)	0.0372(9)	5.71
C(8)	0.2207(5)	0.4439(4)	-0.0413(12)	7.51
C(9)	0.3052(5)	0.4968(4)	-0.0478(12)	6.89
C(10)	0.4024(4)	0.4754(3)	0.0188(8)	4.38
C(11)	0.5280(5)	0.3322(3)	0.3176(7)	3.33
C(12)	0.6144(6)	0.2821(4)	0.3568(8)	4.85
C(13)	0.6231(7)	0.2479(4)	0.5134(11)	7.04
C(14)	0.5440(8)	0.2622(5)	0.6255(9)	7.77
C(15)	0.4634(7)	0.3098(5)	0.5904(9)	6.70
C(16)	0.4536(6)	0.3473(4)	0.4346(8)	5.24
C(17)	0.6801(4)	0.5626(3)	0.0096(9)	4.44
C(18)	0.6120(5)	0.4516(4)	-0.1636(7)	4.62
O(19)	0.5598(3)	0.3071(2)	0.0304(4)	3.50

Table 7. Bond lengths (\AA), angles ($^\circ$), and torsion angles ($^\circ$)
with their e.s.d.'s in parentheses for (+)-PI-OH methiodide

a: Bond lengths (\AA)

C(1)-N(2)	1.505(6)	C(4)-C(11)	1.534(7)	C(9)-C(10)	1.389(8)
C(1)-C(10)	1.512(7)	C(4)-O(19)	1.429(5)	C(11)-C(12)	1.397(9)
N(2)-C(3)	1.506(6)	C(5)-C(6)	1.393(7)	C(11)-C(16)	1.363(9)
N(2)-C(17)	1.498(6)	C(5)-C(10)	1.383(7)	C(12)-C(13)	1.396(10)
N(2)-C(18)	1.515(7)	C(6)-C(7)	1.390(7)	C(13)-C(14)	1.376(12)
C(3)-C(4)	1.535(6)	C(7)-C(8)	1.410(9)	C(14)-C(15)	1.309(12)
C(4)-C(5)	1.517(7)	C(8)-C(9)	1.370(9)	C(15)-C(16)	1.413(9)

b: Bond angles ($^\circ$)

N(2)-C(1)-C(10)	111.7(3)	C(6)-C(5)-C(10)	119.3(4)
C(1)-N(2)-C(3)	107.8(3)	C(5)-C(6)-C(7)	120.8(5)
C(1)-N(2)-C(17)	108.0(3)	C(6)-C(7)-C(8)	119.3(5)
C(1)-N(2)-C(18)	111.6(4)	C(7)-C(8)-C(9)	119.1(6)
C(3)-N(2)-C(17)	109.8(4)	C(8)-C(9)-C(10)	121.5(6)
C(3)-N(2)-C(18)	111.7(3)	C(1)-C(10)-C(5)	122.3(4)
C(17)-N(2)-C(18)	108.0(4)	C(1)-C(10)-C(9)	117.8(4)
N(2)-C(3)-C(4)	114.5(3)	C(5)-C(10)-C(9)	119.9(4)
C(3)-C(4)-C(5)	112.0(3)	C(4)-C(11)-C(12)	117.2(5)
C(3)-C(4)-C(11)	105.6(4)	C(4)-C(11)-C(16)	123.8(5)
C(3)-C(4)-O(19)	106.5(3)	C(12)-C(11)-C(16)	119.0(5)
C(5)-C(4)-C(11)	114.2(4)	C(11)-C(12)-C(13)	120.0(6)
C(5)-C(4)-O(19)	109.3(3)	C(12)-C(13)-C(14)	119.0(7)
C(11)-C(4)-O(19)	108.9(3)	C(13)-C(14)-C(15)	121.4(7)
C(4)-C(5)-C(6)	118.9(4)	C(14)-C(15)-C(16)	121.1(7)
C(4)-C(5)-C(10)	121.2(4)	C(11)-C(16)-C(15)	119.5(6)

c: Selective torsion angles ($^\circ$)

C(10)-C(1)-N(2)-C(3)	-53.9(4)	C(11)-C(4)-C(5)-C(6)	-56.1(4)
C(10)-C(1)-N(2)-C(18)	69.0(4)	O(19)-C(4)-C(5)-C(6)	66.1(3)
N(2)-C(1)-C(10)-C(5)	30.0(7)	O(19)-C(4)-C(5)-C(10)	-104.7(3)
C(1)-N(2)-C(3)-C(4)	61.8(2)	C(3)-C(4)-C(11)-C(12)	-74.5(3)
C(18)-N(2)-C(3)-C(4)	-61.0(3)	C(3)-C(4)-C(11)-C(16)	104.3(4)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-40.5(3)	C(5)-C(4)-C(11)-C(16)	-19.2(5)
N(2)-C(3)-C(4)-O(19)	79.0(2)	O(19)-C(4)-C(11)-C(12)	39.5(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	13.1(4)	C(4)-C(5)-C(10)-C(11)	-8.9(7)

第3節 4-クロロフェニル誘導体の光学分割と絶対構造の決定⁴¹⁾

PI-OH (1a) の 4-クロロフェニル誘導体 (1b) の光学分割も (1a) と同様に Chiralcel OJ を用いた HPLC により行った。分離条件は以下のとおりであり、それぞれ 100 %ee のエナンチオマー (+)-(1b) $[\alpha]_D^{25} +50.0^\circ$ (メタノール) 及び (-)-(1b) $[\alpha]_D^{25} -50.1^\circ$ (メタノール) が得られた。

HPLC 条件

Column: Chiralcel OJ (1 cm ID \times 25 cm, Daicel)

Column temperature: room temperature

Eluent: hexane-2-propanol (25:1)

Flow rate: 4.0 ml/min

Detection: UV 220 nm

光学分割した (1b) の両光学活性体の CD スペクトルを測定したところ、(+)-体は $[\theta]_{224} -26000$, $[\theta]_{205} +32000$ (メタノール) を、(-)-体は $[\theta]_{224} +26000$, $[\theta]_{205} -32000$ (メタノール) を示すそれぞれ典型的な分裂型 Cotton curve が得られた (Figure 7)。(1a) の光学活性体との CD スペクトルの比較により、C4 位の絶対配置は (+)-体が R、(-)-体が S であると決定した。

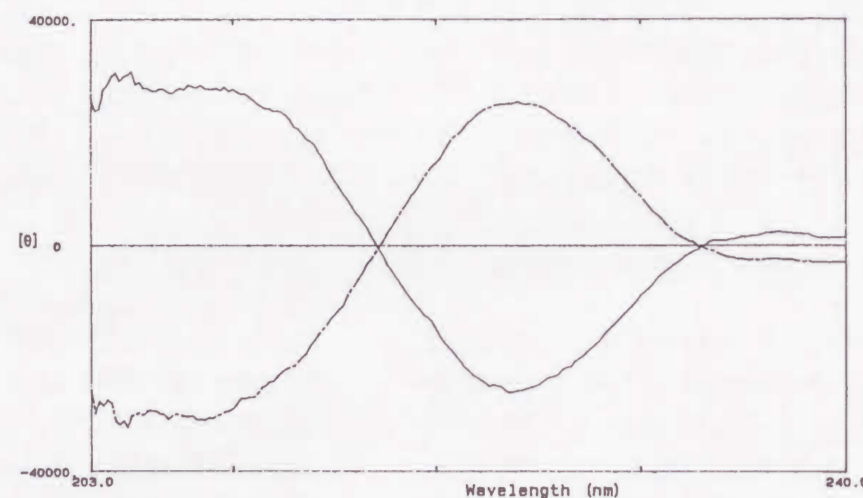


Figure 7. CD spectra of optically active (1b) in MeOH: (—) R-(+)-(1b); (---) S-(-)-(1b).

第4節 trans-3,4 置換誘導体の光学分割と絶対構造の決定²⁵⁾

trans-3,4 置換誘導体 (21a,d) の光学分割も (1a) と同様に Chiralcel OJ を用いた HPLC により行った。分離条件は以下のとおりであり、両誘導体ともそれぞれ 100 %ee のエナンチオマー (+)-(21a) $[\alpha]_D^{25} +15.7^\circ$ (メタノール), (-)-(21a) $[\alpha]_D^{25} -16.7^\circ$ (メタノール) 及び (+)-(21d) $[\alpha]_D^{25} +11.5^\circ$ (メタノール), (-)-(21d) $[\alpha]_D^{25} -11.5^\circ$ (メタノール) が得られた。

HPLC 条件

Column: Chiralcel OJ (1 cm ID \times 25 cm, Daicel)

Column temperature: room temperature

Eluent: hexane-2-propanol 100:1 (for 21a), 15:1 (for 21d)

Flow rate: 4.0 ml/min

Detection: UV 220 nm

光学分割した (21a) の両光学活性体の CD スペクトルを測定したところ、(+)-体は $[\theta]_{222} -33000$, $[\theta]_{207} +21100$ (メタノール) を、(-)-体は $[\theta]_{222} +34600$, $[\theta]_{207} -22100$ (メタノール) を示すそれぞれ典型的な分裂型 Cotton curve が得られた (Figure 8)。また、(21d) の両光学活性体のスペクトルは Figure 8 に示すように第 1 cotton 効果 [(+)-体 $[\theta]_{224} -17700$, (-)-体 $[\theta]_{224} +17700$ (メタノール)] の後はやや複雑な curve であった。

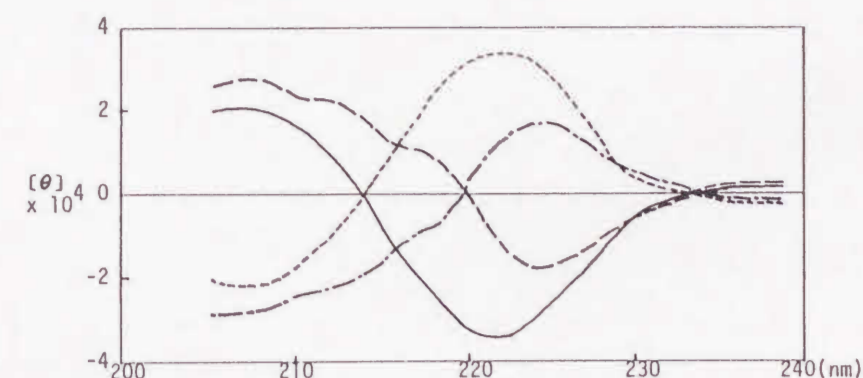


Figure 8. CD spectra of optically active (21a) and (21d) in MeOH: (—) R,R-(+)-(21a); (···) S,S-(-)-(21a); (---) R,R-(+)-(21d); (-·-) S,S-(-)-(21d).

(1a) の光学活性体との CD スペクトルの比較により、(21a) の C4 位の絶対配置は (+)-体が R、(-)-体が S であると決定することができる。従って、(+)-(21a) の絶対配置は 3R, 4R であり、(-)-(21d) のそれは 3S, 4S である。

(21d) は、ほとんど等価な発色団として 3 つのフェニル基を有している。その 3 つのフェニル基の配置から考えて、(+)-(21d) はトータル的には負の励起子カイラリティーをなしていると思われる。(+)-(21d) の CD スペクトルは、全体として負の励起子カイラリティーを示していることより、(+)-(21d) の絶対配置は 3R, 4R であると結論づけられる。同様に、(-)-(21d) の絶対配置は 3S, 4S であると決定できる。

第 5 節 小括

キラルカラムを用いることにより、ラセミ体である PI-OH (1a) を (+)-体 ($[\alpha]_D +38.9^\circ$) と (-)-体 ($[\alpha]_D -38.9^\circ$) に分割することができた。両光学活性体の絶対構造は、CD スペクトルにより R-(+)-体、S-(-)-体であると推定し、(+)-体 methiodide の X 線解析により R-(+)-体であることを確認した。

同様の方法により、4-クロロフェニル誘導体 (1b) 及び *trans*-3,4-2 置換誘導体 (21a, d) の光学分割と絶対構造の決定を行うことができた。

第1節 著者の研究方針

ラット肛門尾骨筋は、 α -アドレナリン受容体に対する薬物の研究や、カテコールアミンの放出あるいは取り込み過程に関する研究に使われてきた⁴²⁾。多くの三環系抗うつ薬は、NE 取り込み阻害作用により、NE に対する肛門尾骨筋の収縮の増強作用を示すことが知られている。これら三環系抗うつ薬は、通常低い濃度では NE 増強作用を示すが、高濃度になると α_1 -受容体遮断作用が顕著となり、増強作用を示さなくなる^{42), 43)}。すでに石田らは、PI-OH (1a) がラット肛門尾骨筋に対して強い増強作用を示し、高濃度においても三環系抗うつ薬にみられるような抑制作用 (α_1 -遮断作用) を示さない選択性を有していることを明らかにしている⁹⁾。従って、(1a) の種々の誘導体の NE によるラット肛門尾骨筋収縮反応に対する増強作用を指標にして、(1a) の構造活性相関を明らかにすることにした。さらに、活性が強かった化合物については、ラットの強制水泳テストを行い、抗うつ薬となる可能性について検討することにした。

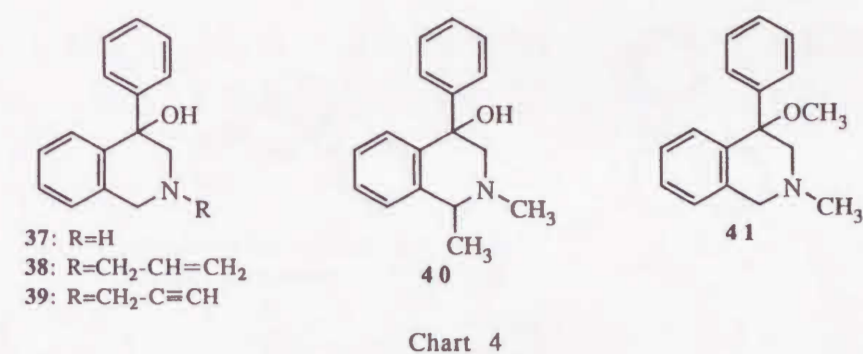
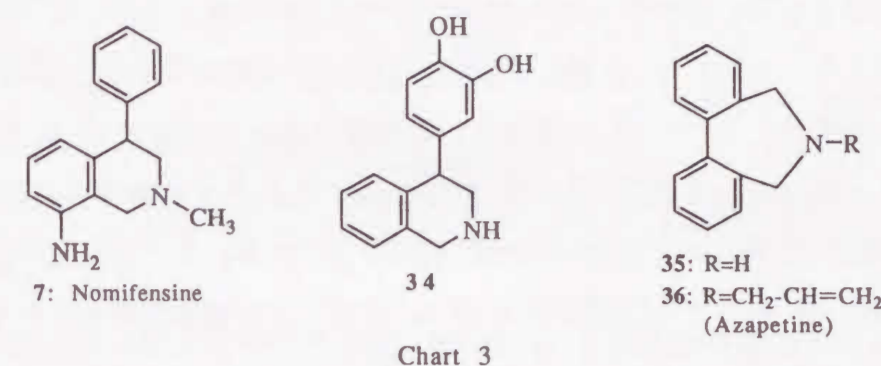
第1項 置換基効果による構造活性相関

薬理活性物質の一部分を順次大きなアルキル基で置換していくと、ある炭素数のとき効力が最大となり、なお炭素数が増大すると活性が低下し、ある大きさを越えると拮抗作用に転じる場合があることはよく知られている。例えば、ノミフェンシン (7) の構造類似体でドーパミンの D-1 agonist である化合物 (34) においては、N-アルキル化することにより作用が H > メチル > エチル >> n-プロピル の順に弱くなると報告されている⁴⁴⁾、一方、多くの D-2, DA₂ agonist では N-アルキル化すると逆に作用が増大し、特に n-プロピル化すると強力になることより "n-propyl effect" と呼ばれている⁴⁵⁾。また、 α_1 -遮断作用を有するジベンズアゼピン誘導体 (35) では、N-アリル体 (アザペティン) (36) が N-置換体のうちで最も強力であり⁴⁶⁾、

降圧薬として使用されるに至った。PI-OH (1a) の場合にも同様のことが考えられるため、種々の N-置換体 (13a-c, 37-39) 及び 1-メチル体 (40), 3-メチル体 (21a), 3-フェニル体 (21d) の NE 取り込み阻害作用を検討することにした。

4 位のフェニル基上の置換基効果については、Topliss と Martin により提唱された⁴⁷⁾ ドラッグデザインにおける芳香環への置換基導入の手順にしたがってパラクロロ誘導体 (1b) を第一選択として検討することにし、また、フェニル基をシクロヘキシル基にかえた誘導体 (26b) についても検討することにした。

さらに、4 位水酸基の活性発現に対する必要性を明らかにするため、デオキシ体 (31a) と 0-メチル体 (41) の薬理作用について検討することにした。



第2項 光学活性体の薬理作用と Easson-Stedman の仮説

PI-OH (1a) は NE やエピネフリンのような β -ヒドロキシフェネチルアミン骨格を有し、しかもそれら生理活性アミンと同様 β -位 (C4 位) に不斉炭素原子を持つラセミ体である。 β -位に不斉炭素原子をもつフェネチルアミン類とアドレナリン受容体との結合に関する最も重要な理論に Easson-Stedman の仮説がある。Easson と Stedman は、交感神経興奮様アミンがアドレナリン受容体と結合するためには、i) 塩基性窒素原子, ii) フェニル基, iii) β -炭素原子上のベンジル位水酸基の three-point attachment が必要であると指摘した^{4,8)}。さらに、Blaschko^{4,9)} と Beckett^{5,10)} は、これら three-point が天然型のエピネフリン [R-(-)-体] と同じ絶対配置にあることが重要であり、非天然型のエピネフリン [S-(+)-体] やそのデオキシ体が受容体と結合できないのは、 β -水酸基が結合不適な方向を向いているか存在しないためであると推定した。また、NE の神経内への再取り込み (uptake 1) は立体選択的な過程であると考えられており^{5,11)}、従って PI-OH (1a) やその誘導体においても C4 位の絶対配置の相異により薬理作用の差異が予想される。そこで、光学分割して得た光学活性体の NE 取り込み阻害作用を調べ、エナンチオ選択性がみられるかどうかを検討することにした。

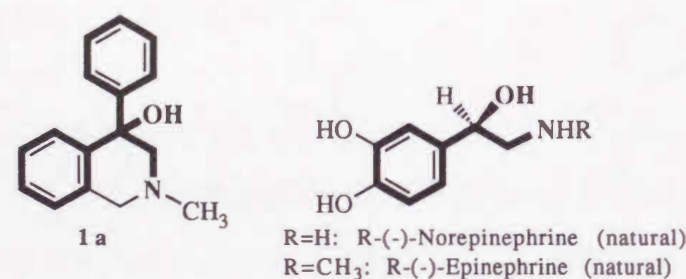
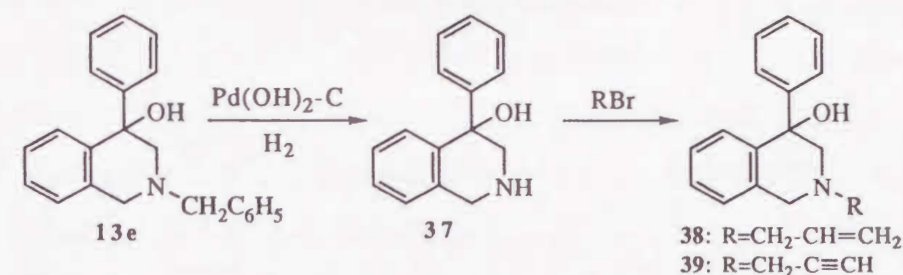


Chart 5

第2節 構造活性相関を検討する上での PI-OH の誘導体の合成

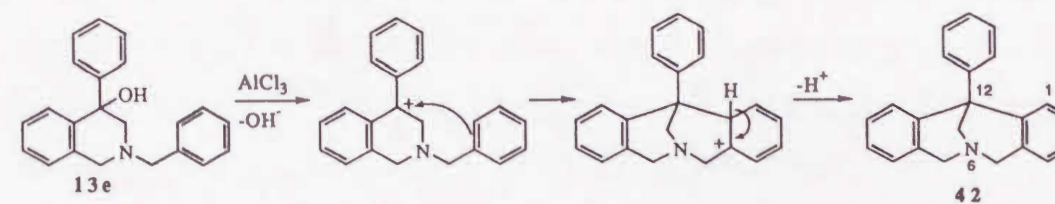
第1項 N-置換誘導体の合成

PI-OH の NH 誘導体 (37) は先に合成した N-ベンジル誘導体 (13e) の接触還元により収率 88 % で合成し、さらにこの (37) のアルキル化により N-アリル誘導体 (38) 及び N-プロパルギル誘導体 (39) を収率 82 及び 74 % で合成した (Scheme 12)。



Scheme 12

なお、NH 誘導体 (37) を合成する際、Murakami らの方法^{5,2)}に従い、AlCl₃ を用いて (13e) の脱ベンジル化反応を試みた結果、目的とする (37) は得られず、12-フェニル-7,12-ジヒドロ-5H-6,12-メタノジベンズ[c,f]アゾシン (42) が収率 83 % で得られた。これは、(13e) の 4 位の OH が AlCl₃ によって引き抜かれ、2 位のベンジル基のフェニル基との間で Friedel-Crafts 反応が起こったと考えられる (Scheme 13)。

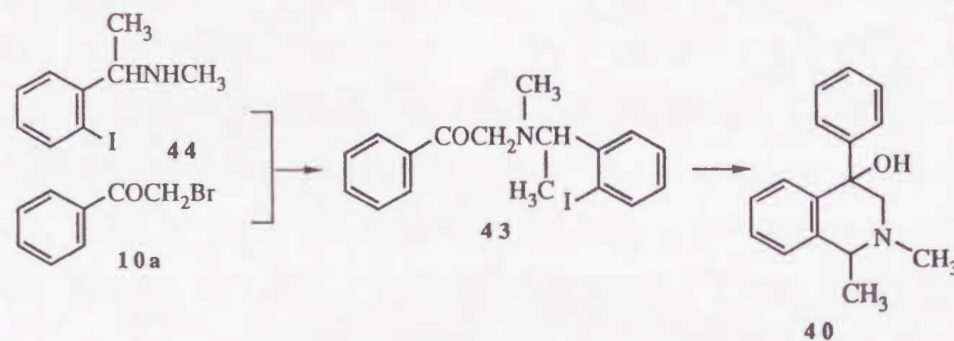


Scheme 13

この Friedel-Crafts 反応を応用した 12-フェニル-7,12-ジヒドロ-5H-6,12-メタノジベンズ[c,f]アゾシン誘導体の簡易合成法についてはすでに報告済みである⁵³⁾。

第2項 1-メチル誘導体の合成

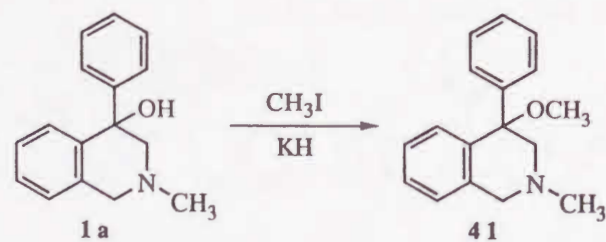
PI-OH の 1-メチル誘導体 (40) は、ベンジルアミン (44) とフェナシルプロミド (10a) より導いたフェナシルアミン誘導体 (43) の分子内 Barbier 反応により収率 37 % で合成した (Scheme 14)。なお、この (40) の立体構造については、未決定のまま薬理試験に供した⁵⁴⁾。



Scheme 14

第3項 0-メチル誘導体の合成

PI-OH の 0-メチル誘導体 (41) は PI-OH (1a) をヨウ化メチル-水素化カリウムでメチル化することにより合成した (Scheme 15)。



Scheme 15

第3節 PI-OH 誘導体の NE 増強作用

ラット肛門尾骨筋を用いた PI-OH 誘導体の NE 増強作用の検討結果は Table 8 に示したとおりで、これから以下のことが明らかとなった。

- 1) 2 位の窒素原子上にアルキル置換基を導入した場合、作用は メチル > エチル > イソプロピル > H の順に弱くなり、これより炭素数の増加した n-プロピル体 (13c), アリル体 (38) 及びプロパルギル体 (39) は完全に増強作用が消失した。
- 2) 1-メチル体 (40) はかなりの増強作用を示したが、3-メチル体 (21a) にはほとんど活性がなく、3-フェニル体 (21d) には何の作用もみられなかった。
- 3) 4 位のフェニル基上の置換基効果に関しては次のとおりであった。

3-1 4 位にハロゲン原子を有する置換体 (1b, f, g) の活性は全て PI-OH (1a) より強く、 3×10^{-8} M という低濃度から活性がみられた。その活性は Cl > Br > F の順に弱くなった。また、3-クロロ誘導体 (1c) には非常に弱い作用しかみられなかったが、3,4- 及び 2,4-ジクロロ体 (1d, e) は PI-OH (1a) と同等の活性を示した。

3-2 3 位または 4 位にアルキル置換基を有する誘導体 (1j, k, m) は活性が大きく低下し、また、3-メトキシ誘導体 (1i) も弱い活性しか示さなかった。一方 4-メトキシ体 (1h) 及び 4-ベンジルオキシ体 (11) は PI-OH (1a) と同等の活性を示した。

4) 4 位のフェニル基をシクロヘキシル基にかえた誘導体 (27b) は全く作用を示さなかった。

5) 0-メチル体 (41) は非常に弱い活性しか示さなかった。

6) ノミフェンシン (7) と同じ骨格を有するデオキシ体 (31a) は、 10^{-6} M 以下の低濃度では強い増強作用を示したが、それ以上の濃度では活性が低下した。これはノミフェンシンと同じく、 α_1 -受容体に対する拮抗作用が出現したためであると考えられる。

Table 8. 続き

Compound	n	pD ₂ value (activity ratio)				
		Concentration (M) of test compound				
		0	3×10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	3×10 ⁻⁷	10 ⁻⁶
<u>1h</u>	6	6.37±0.08 (1.0)		6.54±0.12 (1.5)	6.65±0.12 (1.9)	7.06±0.16 (4.9)
<u>1i</u>	6	6.28±0.09 (1.0)			6.46±0.08 (1.5)	6.89±0.16 (4.1)
<u>1j</u>	4	6.33±0.15 (1.0)			6.47±0.10 (1.4)	6.61±0.08 (1.9)
<u>1k</u>	6	6.17±0.04 (1.0)		6.31±0.07 (1.4)	6.44±0.08 (1.9)	6.72±0.13 (3.5)
<u>1l</u>	4	6.36±0.05 (1.0)		6.79±0.10 (2.7)	7.00±0.10 (4.4)	7.21±0.12 (7.1)
<u>1m</u>	4	6.38±0.16 (1.0)		6.88±0.10 (3.2)	7.12±0.10 (5.5)	6.95±0.13 (3.7)
<u>14a</u>	6	6.27±0.06 (1.0)		6.58±0.11 (2.0)	6.81±0.10 (3.5)	7.21±0.07 (8.7)
<u>14b</u>	5	6.41±0.06 (1.0)		6.44±0.08 (1.1)	6.47±0.06 (1.1)	6.50±0.08 (1.2)
<u>14c</u>	6	6.24±0.11 (1.0)		6.26±0.08 (1.0)	6.47±0.06 (1.7)	6.58±0.07 (2.2)
<u>37</u>	5	6.32±0.04 (1.0)				6.52±0.04 (1.6)
<u>38</u>	4	6.35±0.13 (1.0)		6.40±0.17 (1.1)	6.32±0.09 (0.9)	6.29±0.10 (0.9)

Table 8. PI-OH 誘導体及び関連化合物のラット肛門尾骨筋を用いた NE 増強作用

Compound	n ^{b)}	pD ₂ value (activity ratio) ^{a)}				
		Concentration (M) of test compound				
		0	3×10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	3×10 ⁻⁷	10 ⁻⁶
<u>(±)-1a</u>	8	6.37±0.06 (1.0)		6.66±0.06 (2.0)	6.85±0.05 (3.0)	7.18±0.06 (8.5)
<u>(+)-1a</u>	6	6.23±0.08 (1.0)		6.60±0.08 (2.3)	7.01±0.06 (6.0)	7.28±0.04 (11.2)
<u>(-)-1a</u>	6	6.23±0.06 (1.0)			6.24±0.05 (1.0)	6.23±0.05 (1.0)
<u>(±)-1b</u>	4	6.31±0.03 (1.0)	6.73±0.12 (2.6)	7.14±0.08 (6.8)	7.36±0.11 (11.2)	7.55±0.10 (17.4)
<u>(+)-1b</u>	4	6.25±0.05 (1.0)	6.95±0.02 (5.0)	7.20±0.20 (8.9)	7.59±0.08 (21.9)	7.61±0.15 (22.9)
<u>(-)-1b</u>	3	6.36±0.13 (1.0)			6.35±0.14 (1.0)	6.42±0.16 (1.1)
<u>1c</u>	6	6.39±0.07 (1.0)		6.54±0.09 (1.4)	6.72±0.12 (2.1)	7.10±0.11 (5.1)
<u>1d</u>	4	6.31±0.12 (1.0)		6.77±0.12 (2.9)	6.92±0.08 (4.1)	7.29±0.09 (9.6)
<u>1e</u>	4	6.40±0.09 (1.0)		6.84±0.11 (2.8)	6.96±0.12 (3.6)	7.24±0.14 (6.9)
<u>1f</u>	6	6.36±0.12 (1.0)	6.73±0.09 (2.3)	7.18±0.12 (6.6)	7.37±0.11 (10.2)	7.45±0.10 (12.3)
<u>1g</u>	6	6.38±0.10 (1.0)	6.73±0.09 (2.2)	6.84±0.09 (2.9)	6.95±0.16 (3.7)	7.30±0.10 (8.3)

以上の結果より、PI-0H の誘導体が作用部位に結合するためには、以下の部分構造が重要であることがわかった。

- 1) 2 位の窒素原子上の置換基はメチル基が最適である。
- 2) 3 位には置換基を持たないこと。
- 3) 4 位の水酸基が重要な働きをしている。
- 4) 4 位のフェニル基。さらに、このフェニル基上の置換基としては、4 位に不対電子を有するものが良く、中でも 4-クロロ基が最適である。

Table 8. 続き

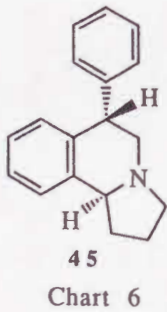
Compound	n	pD ₂ value (activity ratio)							
		Concentration (M) of test compound							
		0	3 × 10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	3 × 10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	3 × 10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	
<u>39</u>	4	6.40 ± 0.06 (1.0)			6.45 ± 0.13 (1.1)	6.40 ± 0.10 (1.0)	6.36 ± 0.08 (0.9)	6.35 ± 0.09 (0.9)	
<u>40</u>	6	6.36 ± 0.10 (1.0)			6.59 ± 0.10 (1.7)	6.90 ± 0.09 (3.5)	7.22 ± 0.05 (7.2)	7.35 ± 0.04 (9.8)	
<u>21a</u>	6	6.34 ± 0.10 (1.0)				6.48 ± 0.09 (1.4)	6.70 ± 0.12 (2.3)	6.89 ± 0.11 (3.5)	
<u>21b</u>	2	6.15 (1.0)			6.18 (1.1)	6.12 (0.9)	6.06 (0.8)	6.05 (0.8)	
<u>26b</u>	5	6.42 ± 0.06 (1.0)			6.41 ± 0.11 (1.0)	6.41 ± 0.11 (1.0)	6.49 ± 0.14 (1.2)	6.68 ± 0.10 (1.8)	
<u>41</u>	5	6.32 ± 0.06 (1.0)					6.51 ± 0.04 (1.5)	6.81 ± 0.09 (3.1)	
<u>31a</u>	6	6.37 ± 0.15 (1.0)	6.83 ± 0.09 (2.9)	7.20 ± 0.04 (6.8)	7.35 ± 0.05 (9.6)	7.37 ± 0.11 (10.0)	7.06 ± 0.09 (4.9)	6.77 ± 0.16 (2.5)	

a) 活性比は、NE の作用を何倍増強したかを表し、試験化合物が存在するときの NE の pD_2 値の差の真数で計算される。
b) n は試験回数を示す。

第4節 光学活性体の NE 増強作用

PI-OH (1a) 及び 4-クロロフェニル誘導体 (1b) の光学活性体のラット肛門尾骨筋を用いた増強作用の検討結果は、Table 8 に示したとおりで、両化合物とも高いエナントチオ選択性が認められた。すなわち、同じ絶対構造である R-(+)-(1a) と R-(+)-(1b) にはラセミ体よりも強い増強作用が認められたが、S-(-)-(1a) と S-(-)-(1b) には増強作用も抑制作用もみられなかった。

これまで、NE 増強作用を有する薬物のエナントチオ選択性に関する報告例は少なく⁵⁶⁾、oxaprotiline⁵⁷⁾、viloxazine⁵⁸⁾、mianserine⁵⁹⁾、ピロロイソキノリン化合物 (45)⁵⁶⁾ 等の数例があるのみである。しかも、それらは PI-OH (1a) のようなβ-フェニルエタノールアミン骨格をもっていない。(1a) 及び (1b) が高いエナントチオ選択性を示したことは、NE の再取り込みが立体選択的な過程であることを裏付けており、NE 取り込み機構には、NE 受容体もしくは NE の結合部位が存在し、PI-OH はこれに対して拮抗作用を有するものと考えられる。また、水酸基とフェニル基の絶対配置の重要性を指摘した Easson-Stedman の仮説も支持している。R-(+)-(1a) は 2 つのベンゼン環を有しているが、イソキノリンのベンゼン環は、立体配置より天然型 R-(-)-NE のそれに相当し、4-フェニル基のベンゼン環は、非天然型 S-(+)-NE のそれに相当している。従って、NE のベンゼン環が重要であるのと同様、PI-OH (1a) においてもイソキノリンのベンゼン環も重要であると考えられる。



第5節 4-クロロフェニル誘導体のラット強制水泳テスト

薬理試験で最も活性の強かった 4-クロロフェニル誘導体 (1b) の抗うつ薬となる可能性を検討するため、ラット強制水泳テストを Porsolt らの方法⁶⁰⁾ により行った。結果は Table 9 に示したとおりで、デシプラミン (6) の約 1/10 量でデシプラミンと同等の運動量増加が認められた。

Table 10. Effect of 4-(4-Chlorophenyl)isoquinolin-4-ol (1b) and desipramine on the Total Duration of Immobility Induced in Rats Forced to Swim for 5 min.

Drug	Control	Desipramine	Compound 1b	
Amount (mg/Kg)	—	20	2	5
Duration of Immobility	162.1	50.9 ^{a)}	59 ^{a)}	47.7 ^{a)}

^{a)} p < 0.01

従って、4-クロロフェニル誘導体 (1b) は、理想的な抗うつ薬の候補となることが期待される。

PI-OH (1a) の NE 増強作用の構造活性相関について検討し、N-メチル基、4 位の水酸基、及び 4 位のフェニル基が活性発現に重要であることがわかった。検討した中では、4-クロロフェニル誘導体 (1b) の活性が最も強かった。

また、光学活性体の作用には、高いエナンチオ選択性がみられ、PI-OH (1a)、4-クロロフェニル誘導体 (1b) とともに R-(+)-体にも増強作用があり、S-(-)-体は何の作用も持たないことがわかった。そして、Easson-Stedman の仮説より、イソキノリンのベンゼン環も活性発現に重要であると考えられた。PI-OH 及びその誘導体は、NE 取り込み機構に存在すると考えられる NE 受容体もしくは NE 結合部位に対して拮抗作用を有するものと考えられるが、作用にエナンチオ選択性が認められたことにより R-(+)-(1a) 及び R-(+)-(1b) は未解明の取り込み機構を解明するツールとなることが期待される。

さらに、最も作用の強かった 4-クロロフェニル誘導体 (1b) のラット強制水泳テストを行ったところ、デシプラミンの 1/10 量で運動量増加が認められたことより、(1b) は理想的な抗うつ薬となる可能性があることがわかった。

NE 増強作用を有する PI-OH (1a) の構造活性相関を明らかにするために、著者はまず、これまで困難であったテトラヒドロイソキノリン-4-オール誘導体の簡易合成法の開発に着手した。その結果、n-ブチルリチウムを用いた N-(2-ヨードベンジル) フェナシルアミン誘導体の分子内 Barbier 反応による好収率な合成法を見出し、種々の誘導体を合成するとともに、この反応の応用性についても明らかにすることができた。

次に、光学活性体の作用を明らかにするため、PI-OH (1a) の光学分割を検討し、キラルカラムを用いた HPLC により達成することができた。光学活性体の絶対構造は CD スペクトルにより推定し、methiodide の X 線解析により決定した。この方法を応用して、数種の誘導体の光学分割及び光学活性体の絶対構造の決定を行うことができた。

さらに、種々の誘導体の NE 増強作用を検討することにより、PI-OH (1a) の構造活性相関を明らかにするとともに、最も強い活性を有する 4-クロロフェニル誘導体 (1b) を見出すことができた。また、光学活性体の作用には高いエナンチオ選択性が認められ、R-(+)-体にも NE 増強作用があることが判明した。

本研究で見出された R-(+)-(1a) 及び R-(+)-(1b) は、未解明である NE 取り込み機構を解明するための重要な化合物となることが期待され、また、最も活性の強かった (1b) は理想的な抗うつ薬の候補となることが期待される。

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました徳島大学 木原 勝教授に衷心より感謝の意を表します。

また、本研究にあたり、常に暖かいご指導を賜りました徳島大学 小林 茂名誉教授、鳴門教育大学 今倉康宏助教授に深謝します。

薬理作用を検討していただき、種々御議論いただいた徳島大学薬学部薬物学研究室 石田行雄教授、故 守時英喜教授、及びラットの強制水泳テストを行っていただいた日本新薬(株) 三浦 朗、中川 豊の両氏に感謝します。

X 線解析を実施していただいた徳島文理大学 平良全栄教授に心より御礼申し上げます。

実験の一部に協力していただきました小林良磨博士、池内元樹修士をはじめ徳島大学薬学部薬化学研究室内の諸氏に感謝します。

元素分析を実施された徳島大学薬学部中央機器室 大恵眉美学士、マススペクトルを測定していただいた吉岡泰子学士、及び NMR スペクトルを測定していただいた貴田潔氏に心より感謝します。

さらに、キラルカラムの選択にご協力いただいたダイセル化学分離精製センターの方々に感謝します。

実験の部

実験の部

融点 (mp) は全て未補正。マススペクトル (MS) は JEOL JMS-D300 spectrometer で測定した。赤外吸収スペクトル (IR) は Perkin-Elmer 1720 infrared fourier transform spectrometer で測定し、波数 (cm^{-1}) で示した。核磁気共鳴スペクトル (NMR) はテトラメチルシラン (TMS) を内標準とし、JEOL JNM-FX 200 または JEOL JNM-GSX 400 で測定し、 δ 値として表示した (特に断らないかぎり CDCl_3 中、JEOL JNM-FX 200 で測定したデータを示す)。元素分析は、Yanaco MT-3 CHN-Corder で行った。比旋光度 ($[\alpha]_D$) は、Union Giken PM-201 polarimeter で測定した。円二色性スペクトル (CD) は、JASCO J-600 spectropolarimeter で測定した。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、Shimadzu LC-6A を用い、Shimadzu SPD-6A で検出した (使用カラム: Daicel Chiralcel OJ; 分析用カラム: $4.6 \text{ mmID} \times 25 \text{ cm}$, セミ分取用カラム; $1 \text{ cmID} \times 25 \text{ cm}$)。分取薄層クロマトグラフィー (PLC) は、担体に SiO_2 (Kieselgel 60 PF_{254} , Merck) または Al_2O_3 [Alumimiumoxid 60 PF_{254} (type E), Merck] を用いて行い、フラッシュクロマトグラフィーは、担体に SiO_2 [Kieselgel 60 particle size $0.040\text{--}0.063 \text{ mm}$ (230-400mesh ASTM), Merck] を用いて行った。

4-Fluorophenacyl bromide(10g)

4'-フルオロアセトフェノン 1.69 g (12.2 mmol) のジクロロメタン-メタノール (5:2) 20 ml 溶液に、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド(BTMABr₃) 5.25 g (13.5 mmol) のジクロロメタン-メタノール(5:2) 50 ml 溶液を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応溶液を減圧乾固後、水 50 ml を加え、エーテル抽出した (50 ml × 3)。エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧乾固し、無色油状物として (10g) 2.56 g(96 %) を得た。

¹H-NMR: 7.93(2H, dd, J=8.5 and 5.5Hz), 7.07(2H, dd, J=8.5 and 8.5Hz), 4.37(2H, s).

IR(KBr): 1697(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₈H₆BrFO: 215.9586. Found: 215.9596.

他のフェナシルブロミド誘導体及びプロモメチルケトン (28b) も (10g) と同様の方法により合成した。

3-Chlorophenacyl bromide(10c)

無色油状物 (97 %).

¹H-NMR: 7.89(1H, dd, J=1.5 and 1.5Hz), 7.79(1H, ddd, J=8, 1.5 and 1.5Hz), 7.51(1H, ddd, J=8, 1.5 and 1.5Hz), 7.37(1H, dd, J=8 and 8Hz), 4.37(2H, s).

IR(KBr): 1685(C=O).

MS(m/z)(M+2): Calcd for C₈H₆BrClO: 233.9271. Found: 233.9294.

2,4-Dichlorophenacyl bromide(10e)

淡黄色油状物 (98 %).

¹H-NMR: 7.55(1H, d, J=8.3Hz), 7.47(1H, d, J=2.0Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.3 and 2.0 Hz), 4.49(2H, s).

IR(KBr): 1697(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₈H₅BrCl₂O: 265.8899. Found: 265.8899.

4-Trifluoromethylphenacyl bromide(10j)

無色油状物 (94 %).

¹H-NMR: 8.10 and 7.77(each 2H, d, J=8.1Hz), 4.46(2H, s).

IR(KBr): 1692(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₉H₆BrF₃O: 246.9570. Found: 246.9570.

4-Benzoyloxyphenacyl bromide(10l)

無色粒状晶 (100 %).

¹H-NMR: 7.96 and 7.03(each 2H, d, J=9Hz), 7.45-7.25(5H, m), 5.14(2H, s), 4.39(2H, s).

IR(KBr): 1693(C=O).

Anal. Calcd for C₁₅H₁₃BrO₂·1/3 H₂O: C, 57.90; H, 4.43. Found: C, 57.80; H, 4.24.

4-Methylphenacyl bromide(10m)

白色結晶 (98 %).

¹H-NMR: 7.86 and 7.20(each 2H, d, J=8Hz), 4.42(2H, s), 2.40(3H, s).

IR(KBr): 1694(C=O).

MS(m/z)(M+2): Calcd for C₉H₉BrO: 213.9818. Found: 213.9818.

4-Ethylphenacyl bromide(10n)

無色油状物 (100 %).

¹H-NMR: 7.86 and 7.20(each 2H, d, J=8Hz), 4.43(2H, s), 2.71(2H, q, J=7.5Hz), 1.26(3H, t, J=7.5)

IR(KBr): 1678(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₀H₁₁BrO: 225.9992. Found: 225.9982.

α -Methylphenacyl bromide(23a)

淡黄色油状物 (99 %).

$^1\text{H-NMR}$: 8.04(2H, dd, $J=8.5$ and 1.5Hz), 7.65-7.45(3H, m), 5.30(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 1.91(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

IR(film): 1683($\text{C}=\text{O}$).

FABMS(m/z)($\text{M}+\text{H}$): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$: 212.9915. Found: 212.9933.

α -Ethylphenacyl bromide(23b)

淡黄色油状物 (93 %).

$^1\text{H-NMR}$: 8.02(2H, dd, $J=8.5$ and 1.7Hz), 7.64-7.26(3H, m), 5.08(1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.29-2.10(2H, m), 1.09(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

IR(KBr): 1686($\text{C}=\text{O}$).

FABMS(m/z)($\text{M}+\text{H}$): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrO}$: 227.0071. Found: 227.0054.

α -Isopropylphenacyl bromide(23c)

塩化イソバレロイル 12.42 g(0.1 mol), ベンゼン 35.6 g(0.45 mol), 及び塩化アルミニウム 16.04 g(0.12 mol) の混合物を 30 分間還流後、氷水 100 ml 中に注ぎこみ、クロロホルム抽出した (100 ml \times 3)。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧乾固し、油状物として 3-メチルブチロフェノン(24c) 16.20 g(94 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 8.00(2H, dd, $J=8.5$ and 1.5Hz), 7.60-7.23(3H, m), 2.84(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.40-2.08(1H, m), 1.00(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

IR(KBr): 1686($\text{C}=\text{O}$).

MS(m/z)(M^+): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$: 162.1042. Found: 162.1042.

(24c) と BTMABr₃ の反応により (10g) と同様の操作で (23c) を合成した。

油状物 (66 %).

$^1\text{H-NMR}$: 8.00(2H, dd, $J=8.5$ and 1.5Hz), 7.65-7.26(3H, m), 4.94(1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.57-2.36(1H, m), 1.22 and 1.03(each 3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

IR(KBr): 1679($\text{C}=\text{O}$).

MS(m/z)(M^+): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}$: 240.0148. Found: 240.0118.

α -Phenylphenacyl bromide(23d)

油状物 (98 %).

$^1\text{H-NMR}$: 7.99(2H, dd, $J=8.5$ and 1.7Hz), 7.66-7.26(8H, m), 6.38(1H, s).

IR(KBr): 1687($\text{C}=\text{O}$).

FABMS(m/z)($\text{M}+\text{H}$): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrO}$: 275.0072. Found: 275.0069.

Cyclohexyl bromomethyl ketone(29b)

淡黄色油状物 (66 %).

$^1\text{H-NMR}$: 3.97(2H, s), 2.70(1H, m).

IR(KBr): 1709($\text{C}=\text{O}$).

MS(m/z)($\text{M}+2$): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrO}$: 206.0130. Found: 206.0100.

2-Iodo-N-isopropylbenzylamine(15c)

イソプロピルアミン 7.09 g (120.0 mmol) の無水メタノール 28 ml 溶液に、5 N 塩酸-メタノール 8 ml, 2-ヨードベンズアルデヒド 4.64 g (20.0 mmol), 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 1.0 g (15.9 mmol) を加え、室温で 72 時間攪拌した。生成した白沈をろ過して除き、ろ液を濃塩酸で pH 1 とした後減圧濃縮し、メタノールを完全に留去した。水 50 ml を加え、エーテル洗浄した (100, 50, 50 ml)。水層を水酸化カリウムで pH 10 とし、エーテル抽出した (100, 50, 50 ml)。エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去すると淡黄色油状物 (4.98 g) が得られた。これを塩酸塩に導き、無色粒状晶 (メタノール-アセトンより再結晶) として (15c) 4.57 g(73 %) を得た。

mp 202-203°C.

$^1\text{H-NMR}$ (free base): 7.82(1H, dd, $J=8$ and 1Hz), 7.38(1H, dd, $J=7.5$ and 2Hz), 7.31(1H, ddd, $J=7.5$, 7, and 1Hz), 6.94(1H, ddd, $J=8$, 7, and 2Hz), 3.80(2H, s), 2.76-2.94(1H, m), 1.60(1H, br s), 1.12(6H, d, $J=6.5\text{Hz}$).

Anal. Calcd for $C_{10}H_{14}IN \cdot HCl$: C, 38.55; H, 4.85; N, 4.50. Found: C, 38.37; H, 4.93; N, 4.45.

他のベンジルアミン誘導体及び β -フェニルエタノールアミン誘導体 (20e) も (15c) と同様の方法で合成した。

2-Iodo-4,5-dimethoxy-N-methylbenzylamine(9b)

無色針状晶 (53 %) (塩酸塩, アセトンより再結晶)

mp 198.5-200.5°C.

1H -NMR(CD_3OD): 7.40(1H, s), 7.28(1H, s), 4.35(2H, s), 3.95 and 3.97(each 3H, s), 2.78(3H, s).

Anal. Calcd for $C_{10}H_{14}INO_2 \cdot HCl$: C, 34.96; H, 4.40; N, 4.08. Found: C, 34.61; H, 4.38; N, 4.02.

2-Iodo-3,4-dimethoxy-N-methylbenzylamine(9c)

無色板状晶 (27 %) (塩酸塩, メタノール-アセトンより再結晶)

mp 198-202°C(dec.).

1H -NMR(free base): 7.07 and 6.86(each 1H, d, $J=8.5$ Hz), 3.86 and 3.84(each 3H, s), 3.76(2H, s), 2.44(3H, s).

Anal. Calcd for $C_{10}H_{14}INO_2 \cdot HCl$: C, 34.96; H, 4.40; N, 4.08. Found: C, 34.89; H, 4.46; N, 4.07.

2-Bromo-4,5-dimethoxy-N-methylbenzylamine(9d)

無色板状晶 (43 %) (塩酸塩, メタノール-アセトンより再結晶)

mp 182-184°C.

1H -NMR(free base): 7.01(1H, s), 6.93(1H, s), 3.88 and 3.86(each 3H, s), 3.75(2H, s), 2.46(3H, s), 1.66(1H, br s).

Anal. Calcd for $C_{10}H_{14}BrNO_2 \cdot HCl$: C, 40.50; H, 5.10; N, 4.72. Found: C, 40.47; H, 5.21; N, 4.71.

2-Bromo-3,4-dimethoxy-N-methylbenzylamine(9e)

無色針状晶 (59 %) (塩酸塩, メタノール-アセトンより再結晶)

mp 85-89°C.

1H -NMR(free base): 7.07 and 6.84(each 1H, d, $J=8$ Hz), 3.86 and 3.85(each 3H, s), 3.78(2H, s), 2.43(3H, s).

Anal. Calcd for $C_{10}H_{14}BrNO_2 \cdot HCl$: C, 40.50; H, 5.10; N, 4.72. Found: C, 40.34; H, 5.08; N, 4.48.

N-Ethyl-2-iodobenzylamine(15a)

無色板針状晶 (27 %) (塩酸塩, アセトンより再結晶)

mp 194-196°C.

1H -NMR(free base): 7.82(1H, dd, $J=8$ and 1Hz), 7.38(1H, dd, $J=7.5$ and 2Hz), 7.31(1H, ddd, $J=7.5, 7$, and 1Hz), 6.94(1H, ddd, $J=8, 7$, and 2Hz), 3.81(2H, s), 2.68(2H, q, $J=7$ Hz), 1.55(1H, br s), 1.15(3H, t, $J=7$ Hz).

Anal. Calcd for $C_9H_{12}IN \cdot HCl$: C, 36.33; H, 4.40; N, 4.71. Found: C, 36.46; H, 4.47; N, 4.60.

2-Iodo-N-n-propylbenzylamine(15b)

無色粒状晶 (55 %) (塩酸塩, メタノール-アセトンより再結晶)

mp 116-117°C.

1H -NMR(free base): 7.82(1H, dd, $J=8$ and 1Hz), 7.38(1H, dd, $J=7.5$ and 2Hz), 7.31(1H, ddd, $J=7.5, 7$, and 1Hz), 6.95(1H, ddd, $J=8, 7$, and 2Hz), 3.80(2H, s), 2.60(2H, t, $J=7.5$ Hz), 1.64-1.46(3H, m), 0.94(3H, t, $J=7.5$ Hz).

IR(free base, KBr): 3326(N-H).

Anal. Calcd for $C_{10}H_{14}IN \cdot HCl$: C, 38.55; H, 4.85; N, 4.50. Found: C, 38.60; H, 4.84; N, 4.48.

N-n-Butyl-2-iodobenzylamine(15d)

無色鱗片状晶 (54 %) (塩酸塩, アセトン-エーテルより再結晶)

mp 108-113°C.

¹H-NMR(free base): 7.82(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.38(1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 7.31(1H, ddd, J=7.5, 7, and 1Hz), 6.95(1H, ddd, J=8, 7, and 2Hz), 3.80(2H, s), 2.63(2H, t, J=7Hz), 1.58-1.27(5H, m), 0.92(3H, t, J=7Hz).

Anal. Calcd for C₁₁H₁₆IN·HCl: C, 40.58; H, 5.26; N, 4.30. Found: C, 40.46; H, 5.39; N, 4.19.

N-Benzyl-2-iodobenzylamine(15e)

無色粒状晶 (73 %) (塩酸塩, アセトンより再結晶)

mp 144-145°C.

¹H-NMR(free base): 7.83(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.42-7.23(7H, m), 6.95(1H, ddd, J=8, 7, and 2Hz), 3.95 and 3.84(each 2H, s), 1.75(1H, br s).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₄IN·HCl: C, 46.76; H, 4.20; N, 3.89. Found: C, 47.03; H, 4.18; N, 3.65.

N-(2-Iodobenzyl)-β-phenylethanolamine(20e)

無色板状晶 (64 %) (塩酸塩, メタノールより再結晶)

mp 160-163°C.

¹H-NMR(free base): 7.82(1H, d, J=8Hz), 6.96(1H, m), 4.75(1H, dd, J=9 and 4Hz), 3.85(2H, s), 2.90(1H, dd, J=12 and 4Hz), 2.74(1H, dd, J=12 and 9Hz).

IR(free base, KBr): (N-H).

Anal. Calcd for C₁₅H₁₆IN·HCl: C, 46.24; H, 4.40; N, 3.59. Found: C, 46.10; H, 4.44; N, 3.58.

N-Benzyl-N-(2-iodobenzyl)phenacylamine(14e)

フェナシルブロミド(10a) 549 mg (2.8 mmol) のジオキサン 10 ml 溶液にベンジルアミン誘導体(15e) 1.783 g (5.5 mmol) のジオキサン 10 ml 溶液を加え、室温で 5 時間攪拌した。ジオキサン留去後、ヘキサン 20 ml を加えて放置し、生じた白沈をろ過して除き、溶媒を留去すると粗生成物 1.562 g が得られた。これをフラッシュクロマトグラフィー [クロロホルム-ヘキサン (3:1)] で精製し、淡黄色油状物として (14e) 1.180 g(97 %) を得た。

¹H-NMR: 7.83-7.77(3H, m), 7.55-7.22(9H, m), 6.93(1H, ddd, J=8, 7, and 2Hz), 3.92 and 3.87(2H and 4H, each s).

IR(KBr): 1692(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₂₂H₂₀INO: 441.0590. Found: 441.0540.

他の N-アルキルフェナシルアミン誘導体及びアルキルアミノメチルケトン(27a-c) も (14e) と同様の方法で合成した

3-Chloro-N-(2-iodobenzyl)-N-methylphenacylamine(8c)

淡黄色油状物 (68 %)

¹H-NMR: 7.92(1H, dd, J=1.5 and 1.5Hz), 3.83 and 3.76(each 2H, s), 2.42(3H, s).

IR(KBr): 1683(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₅ClINO: 398.9886. Found: 398.9864.

2,4-Dichloro-N-(2-iodobenzyl)-N-methylphenacylamine(8e)

淡黄色油状物 (32 %)

¹H-NMR: 7.81(1H, d, J=8Hz), 7.41(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=7.5Hz), 7.25(1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 6.95(1H, m), 3.80 and 3.70(each 2H, s), 2.39(3H, s).

IR(KBr): 1698(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₄Cl₂INO: 432.9499. Found: 432.9459.

4-Bromo-N-(2-iodobenzyl)-N-methylphenacylamine(8f)

淡黄色油状物 (88 %)

¹H-NMR: 7.83 and 7.55(each 2H, d, J=8.5Hz), 3.80 and 3.73(each 2H, s), 2.40(3H, s).

IR(KBr): 1677(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₅BrINO: 442.9399. Found: 442.9349.

4-Fluoro-N-(2-iodobenzyl)-N-methylphenacylamine(8g)

淡黄色油状物 (69 %)

¹H-NMR: 8.00(2H, dd, J=8.5 and 5.5Hz), 7.85(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.08(2H, dd, J=8.5 and 8.5Hz), 3.82 and 3.74(each 2H, s), 2.41(3H, s).

IR(KBr): 1673(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₅FINO: 383.0177. Found: 383.0182.

4-Trifluoromethyl-N-(2-iodobenzyl)-N-methylphenacylamine(8j)

淡黄色油状物 (58 %)

¹H-NMR: 8.05 and 7.67(each 2H, d, J=8Hz), 7.85(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.40(1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 7.31(1H, ddd, J=7.5, 7.5 and 1Hz), 6.97(1H, ddd, J=8, 7.5 and 2Hz), 3.84 and 3.73(each 2H, s), 2.41(3H, s).

IR(KBr): 1692(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₇H₁₅F₃INO: 433.0147. Found: 433.0118.

4-Benzyloxy-N-(2-iodobenzyl)-N-methylphenacylamine(8l)

淡黄色油状物 (95 %)

¹H-NMR: 7.96 and 6.97(each 2H, d, J=9Hz), 7.84(1H, dd, J=7.5 and 1Hz), 7.46(1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 7.31(1H, ddd, J=7.5, 7.5 and 1Hz), 7.01-6.91(1H, m), 5.12(2H, s), 3.83 and 3.75(each 2H, s), 2.41(3H, s).

IR(KBr): 1676(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₂₃H₂₂INO₂: 471.0696. Found: 471.0706.

N-(2-Iodobenzyl)-4,N-dimethylphenacylamine(8m)

淡黄色油状物 (81 %)

¹H-NMR: 7.87 and 7.22(each 2H, d, J=9Hz), 7.85(1H, dd, J=7.5 and 1.5Hz), 7.48(1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 7.31(1H, ddd, J=7.5, 7.5 and 1.5Hz), 6.97(1H, ddd, J=7.5, 7.5 and 2 Hz), 3.88 and 3.76(each 2H, s), 2.42 and 2.40(each 3H, s).

IR(KBr): 1680(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₇H₁₈INO: 379.0351. Found: 379.0382.

4-Ethyl-N-(2-iodobenzyl)-N-methylphenacylamine(8n)

淡黄色油状物 (79 %)

¹H-NMR: 7.90 and 7.25(each 2H, d, J=8.3Hz), 3.87 and 3.75(each 2H, s), 2.69(2H, q, J=7.6Hz), 2.42(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.6Hz).

IR(KBr): 1680(C=O).

MS(m/z)(M-1): Calcd for C₁₈H₁₉INO: 392.0468. Found: 392.0510.

N-(2-Iodo-4,5-dimethoxybenzyl)-4-methoxy-N-methylphenacylamine(8o)

淡黄色油状物 (78 %)

¹H-NMR: 7.97 and 6.90(each 2H, d, J=9Hz), 7.21 and 7.03(each 1H, s), 3.86, 3.85 and 3.81(each 3H, s), 3.79 and 3.67(each 2H, s), 2.42(3H, s).

IR(KBr): 1681(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₉H₂₂INO₄: 454.0518. Found: 454.0518.

N-(2-Iodo-3,4-dimethoxybenzyl)-4-methoxy-N-methylphenacylamine(8p)

淡黄色油状物 (76 %)

¹H-NMR: 7.98 and 6.89(each 2H, d, J=9Hz), 3.86(6H, s), 3.83(3H, s), 3.79 and 3.72(each 2H, s), 2.39(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₉H₂₂INO₄: 454.0518. Found: 454.0500.

N-(2-Bromo-4,5-dimethoxybenzyl)-4-methoxy-N-methylphenacylamine(8q)

淡黄色油状物 (74 %)

¹H-NMR: 7.97 and 6.89(each 2H, d, J=9Hz), 7.04 and 6.99(each 1H, s), 3.85(6H, s), 3.81(3H, s), 3.80 and 3.71(each 2H, s), 2.41(3H, s).

IR(KBr): 1677(C=O).

MS(m/z)(M+2): Calcd for $C_{19}H_{22}BrNO_4$: 409.0711. Found: 409.0681.

N-(2-Bromo-3,4-dimethoxybenzyl)-4-methoxy-N-methylphenacylamine(8r)

淡黄色油状物 (87 %)

1H -NMR: 7.99 and 6.89(each 2H, d, J=9Hz), 7.19 and 6.89(each 1H, d, J=8.5Hz), 3.86 (6H, s), 3.85(3H, s), 3.80 and 3.75(each 2H, s), 2.39(3H, s).

IR(KBr): 1682(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for $C_{19}H_{22}BrNO_4$: 407.0737. Found: 407.0698.

N-Ethyl-N-(2-iodobenzyl)phenacylamine(14a)

淡黄色油状物 (84 %)

1H -NMR: 7.93(2H, dd, J=8 and 1.5Hz), 7.81(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.58-7.36(4H, m), 7.29(1H, ddd, J=7.5, 7 and 1Hz), 6.93(1H, ddd, J=8, 7 and 2Hz), 3.94 and 3.81(each 2H, s), 2.78(2H, q, J=7Hz), 1.11(3H, t, J=7Hz).

IR(KBr): 1682(C=O).

MS(m/z)(M-1): Calcd for $C_{17}H_{17}INO$: 378.0357. Found: 378.0368.

N-(2-Iodobenzyl)-N-n-propylphenacylamine(14b)

淡黄色油状物 (78 %)

1H -NMR: 7.91(2H, dd, J=8 and 1.5Hz), 7.81(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.58-7.36(4H, m), 7.29(1H, ddd, J=7.5, 7 and 1Hz), 6.93(1H, ddd, J=8, 7 and 2Hz), 3.95 and 3.83(each 2H, s), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 1.63-1.44(2H, m), 0.85(3H, t, J=7.5Hz).

IR(KBr): 1693(C=O).

MS(m/z)(M-1): Calcd for $C_{18}H_{19}INO$: 392.0511. Found: 392.0503.

N-(2-Iodobenzyl)-N-isopropylphenacylamine(14c)

淡黄色油状物 (85 %)

1H -NMR: 7.93(2H, dd, J=8 and 1.5Hz), 7.75(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.57-7.35(4H, m), 7.27(1H, ddd, J=7.5, 7 and 1Hz), 6.90(1H, ddd, J=8, 7 and 2Hz), 3.91 and 3.75(each 2H, s), 3.16-2.97(1H, m), 1.13(6H, d, J=6.5Hz).

IR(KBr): 1697(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for $C_{18}H_{20}INO$: 393.0591. Found: 393.0596.

N-n-Butyl-N-(2-iodobenzyl)phenacylamine(14d)

淡黄色油状物 (78 %)

1H -NMR: 7.91(2H, dd, J=8 and 1.5Hz), 7.81(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.58-7.36(4H, m), 7.26(1H, ddd, J=7.5, 7 and 1Hz), 6.93(1H, ddd, J=8, 7 and 2Hz), 3.95 and 3.83(each 2H, s), 2.70(2H, t, J=7Hz), 1.54-1.22(4H, m), 0.85(3H, t, J=7Hz).

IR(KBr): 1686(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for $C_{19}H_{22}INO$: 407.0747. Found: 407.0697.

N-(2-Iodobenzyl)- α ,N-dimethylphenacylamine(22a)

淡黄色油状物 (82 %)

1H -NMR: 7.92(2H, dd, J=8.5 and 1.5Hz), 7.82(1H, d, J=7.6Hz), 7.54-7.24(5H, m), 6.94 (1H, m), 4.35(1H, q, J=6.6Hz), 3.71(2H, s), 2.27(3H, s), 1.36(3H, d, J=6.6Hz).

IR(KBr): 1700(C=O).

MS(m/z)(M-1): Calcd for $C_{17}H_{17}INO$: 378.0356. Found: 378.0310.

α -Ethyl-N-(2-iodobenzyl)-N-methylphenacylamine(22b)

淡黄色油状物 (78 %)

1H -NMR: 7.88(2H, dd, J=8.5 and 1.5Hz), 7.81(1H, d, J=7.6Hz), 7.60-7.23(6H, m), 4.12 (1H, dd, J=8.8 and 5.6Hz), 3.73(2H, s), 2.31(3H, s), 2.17-1.76(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.3Hz).

IR(KBr): 1683(C=O).

MS(m/z)(M-1): Calcd for $C_{18}H_{19}INO$: 392.0513. Found: 392.0515.

N-(2-Iodobenzyl)- α -isopropyl-N-methylphenacylamine(22c)

淡黄色油状物 (42 %)

$^1\text{H-NMR}$: 7.95(2H, dd, $J=8.5$ and 1.5Hz), 7.83(1H, dd, $J=7.6$ and 1.7Hz), 7.71-7.35(6H, m), 4.89(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.70 and 3.56(each 1H, d, $J=18.9\text{Hz}$), 2.52-2.34(1H, m), 2.25(3H, s), 1.16 and 0.98(each 3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

IR(KBr): 1697($\text{C}=\text{O}$).

MS(m/z)(M^+): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{INO}$: 407.0746. Found: 407.0746.

N-(2-Iodobenzyl)-N-methyl- α -phenylphenacylamine(22d)

淡黄色油状物 (96 %)

$^1\text{H-NMR}$: 7.95(2H, dd, $J=8.1$ and 1.2Hz), 7.80(1H, dd, $J=7.8$ and 1.2Hz), 7.58-7.25(11H, m), 6.93(1H, ddd, $J=8.6, 7.8$ and 1.7Hz), 5.41(1H, s), 3.80 and 3.70(each 1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 2.32(3H, s).

IR(KBr): 1687($\text{C}=\text{O}$).

MS(m/z)($\text{M}-1$): Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{INO}$: 440.0511. Found: 440.0471.

Methyl N-(2-iodobenzyl)-N-methylaminomethyl ketone(27a)

淡黄色油状物 (77 %)

$^1\text{H-NMR}$: 3.63 and 3.23(each 2H, s), 2.34(3H, s), 2.15(3H, s).

IR(KBr): 1698($\text{C}=\text{O}$).

MS(m/z)(M^+): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{INO}$: 303.0120. Found: 303.0103.

Cyclohexyl N-(2-iodobenzyl)-N-methylaminomethyl ketone(27b)

淡黄色油状物 (88 %)

$^1\text{H-NMR}$: 3.63 and 3.29(each 2H, s), 2.60(1H, m), 2.33(3H, s).

IR(KBr): 1708($\text{C}=\text{O}$).

MS(m/z)(M^+): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{INO}$: 371.0748. Found: 371.0708.

Cyclohexyl N-benzyl-N-(2-iodobenzyl)aminomethyl ketone(27c)

淡黄色油状物 (42 %)

$^1\text{H-NMR}$: 3.81, 3.78 and 3.30(each 2H, s), 2.66(1H, m).

IR(KBr): 1709($\text{C}=\text{O}$).

MS(m/z)(M^+): Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{INO}$: 447.1061. Found: 447.1056.

N-Ethoxycarbonyl-N-(2-iodobenzyl)- β -phenylethanolamine(20a)

クロロギ酸エチル 434 mg(4.0 mmol) のピリジン 10 ml 溶液に (20e) の塩酸塩 779 mg(2.0 mmol) のピリジン 10 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水 100 ml を加え、エーテルで抽出した。エーテル層を 2 % 塩酸で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、粗生成物を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー [クロロホルム-酢酸エチル (15:1)] で精製し、油状物として (20a) 675 mg(82 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 7.83(1H, dd, $J=8$ and 1Hz), 6.97(1H, ddd, $J=8, 8$ and 2Hz), 4.96(1H, m), 4.50(2H, m), 4.22(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1.12(3H, t, $J=7\text{Hz}$).

IR(KBr): 1681($\text{C}=\text{O}$).

MS(m/z)($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INO}_2$: 407.0381. Found: 407.0370.

N-Acetyl-N-(2-iodobenzyl)- β -phenylethanolamine(20b)

(20e) の塩酸塩 799 mg(2.1 mmol) のピリジン 10 ml 溶液に、無水酢酸 10 ml を加え、室温で 50 時間攪拌した。エーテル 50 ml を加え、2 % 塩酸、次いで 5 % 水酸化カリウムで洗浄した。エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、油状物 806 mg を得た。これをエタノール 10 ml に溶かし、0.5 M 水酸化カリウム 10 ml を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、エーテル抽出した (30 ml \times 3)。エーテル層を 2 % 塩酸で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、油状物として (20b) 601 mg(85 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.98(1H, dd, $J=8.5$ and 7.5Hz), 4.60(1H, m), 2.23 and 2.23(3H, each s).

IR(KBr): 1630(C=O).

MS(m/z)(M-H₂O): Calcd for C₁₇H₁₆INO: 377.0275. Found: 377.0255.

N-Benzoyl-N-(2-iodobenzyl)- β -phenylethanolamine(20c)

(20e) の塩酸塩 708 mg(1.8 mmol) のベンゼン 20 ml 懸濁液に、25 % 水酸化カリウム 10 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した。これに、ベンゾイルクロリド 383 mg(2.7 mmol) のベンゼン 5 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を常法により処理した後、フラッシュクロマトグラフィー [クロロホルム-酢酸エチル (15:1)] で精製し、油状物として (20c) 607 mg(73 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=8$ and 8Hz), 5.03(1H, m), 4.43 and 4.34(each 1H, d, $J=13\text{Hz}$), 3.82(1H, dd, $J=17$ and 5.5Hz), 3.56(1H, d, $J=17\text{Hz}$).

IR(KBr): 1616(C=O).

MS(m/z)(M-H₂O): Calcd for C₂₂H₁₈INO: 439.0411. Found: 439.0438.

N-Formyl-N-(2-iodobenzyl)- β -phenylethanolamine(20d)

(20e) の塩酸塩 779 mg(2.0 mmol), 炭酸カリウム 8 g, 3A モレキュラーシーブス 8 g, 及びギ酸エチル-エタノール (1:1) 80 ml の混合物を、窒素雰囲気下、5 時間還流し、ろ過した。ろ液を減圧留去後、水 50 ml を加え、エーテル抽出した (30 ml \times 4)。エーテル層を 10 % 塩酸で洗浄し (50 ml \times 3)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、粗生成物 706 mg を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー [クロロホルム-酢酸エチル (5:1)] で精製し、油状物として (20d) 675 mg(89 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 8.36 and 8.20(1H, each s), 7.86 and 7.84(1H, each dd, $J=8$ and 1Hz), 4.89(1H, m), 4.60 and 3.39(each 2H, m).

IR(KBr): 1675(C=O).

MS(m/z)(M-H₂O): Calcd for C₁₆H₁₄INO: 363.0119. Found: 363.0104.

N-Formyl-N-(2-iodobenzyl)phenacylamine(18d)

(20d) 645 mg(1.7 mmol) のジクロロメタン 10 ml 溶液に、クロクロム酸ピリジン (PCC) 547 mg(2.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に、水を加え、ジクロロメタンで抽出した (50 ml \times 3)。ジクロロメタン層を 10 % 塩酸で洗浄し (50 ml \times 3) 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、粗生成物 511 mg を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー [クロロホルム-酢酸エチル (5:1)] で精製し、油状物として (18d) 440 mg(69 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 8.51 and 8.18(1H, each s), 7.84(3H, m), 4.75, 4.66, 4.63, and 4.59(4H, each s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₄INO₂: 379.0069. Found: 379.0044.

他の N-アシルフェナシルアミン誘導体 (18a-c) も (18d) と同様の方法で合成した。

N-Ethoxycarbonyl-N-(2-iodobenzyl)phenacylamine(18a)

油状物 (94 %)

$^1\text{H-NMR}$: 7.88(3H, m), 4.68, 4.63, and 4.62(4H, each s), 4.23 and 4.17(2H, each q, $J=7\text{Hz}$), 1.28 and 1.19(3H, each t, $J=7\text{Hz}$).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₈H₁₈INO₃: 423.0330. Found: 423.0290.

N-Acetyl-N-(2-iodobenzyl)phenacylamine(18b)

油状物 (70 %)

$^1\text{H-NMR}$: 7.87(3H, m), 7.02(1H, m), 4.80, 4.76, 4.69, and 4.61(4H, each s), 2.23 and 2.07(3H, each s).

MS(m/z)(M-COCH₃): Calcd for C₁₅H₁₃INO: 350.0044. Found: 350.0084.

N-Benzoyl-N-(2-iodobenzyl)phenacylamine(18c)

油状物 (82 %)

¹H-NMR: 7.96(2H, d, J=8Hz), 7.82(2H, d, J=7.5Hz), 4.94, 4.87, 4.63, and 4.57(4H, each s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₂₂H₁₉INO₂: 456.0460. Found: 456.0429.

2-Ethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(13a)

Method A: Reaction with BuLi

フェナシルアミン誘導体 (14a) 222 mg (0.59 mmol) の無水テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、窒素下、-78 °C でブチルリチウム (1.6M ヘキサン溶液) 0.48 ml (0.77 mmol) を注射筒で加え、-78 °C で 10 分間攪拌した。反応溶液に、水 20 ml を加え、エーテル抽出した (20 ml×3)。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、粗生成物 180 mg を得た。これを、PLC [SiO₂, クロロホルム-酢酸エチル (3:1)] で精製し、R_f 0.22-0.47 の分画から無色粒状晶として (13a) 138 mg (93 %) が得られた。一部を塩酸塩 (無色針状晶, エタノールより再結晶) として保存した。

mp 178-180°C (dec.).

¹H-NMR(400 MHz, free base): 4.03 and 3.55(each 1H, d, J=15Hz), 3.05 and 2.71(each 1H, d, J=12Hz), 2.74-2.62(2H, m), 1.19(3H, t, J=7Hz).

IR(free base, KBr): 3251(O-H).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₉NO·HCl: C, 70.46; H, 6.96; N, 4.83. Found: C, 70.62; H, 7.00; N, 4.60.

また、R_f 0.71-0.80 の分画から油状物として、原料の脱ヨウ素体 (16a) 8 mg (5 %) が得られた。

¹H-NMR: 7.94(2H, m), 3.87 and 3.76(each 2H, s), 2.71(2H, q, J=7Hz), 1.11(3H, t, J=7 Hz).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₇H₁₉NO: 253.1466. Found: 253.1471.

Method B: Reaction with zerovalent nickel

塩化ニッケル(II) 508 mg (3.9 mmol), 亜鉛末 256 mg (3.9 mmol), トリフェニルホスフィン 2057 mg (7.8 mmol) を二頸コルベンに入れ、窒素置換した。無水無酸素ジメチルホルムアミド 17 ml を注射筒を用いて加え、55 °C で 5 分間攪拌した。フェナシルアミン誘導体 (14a) 729 mg (1.9 mmol) の無水無酸素ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を加え、55-60 °C で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を 2 % 塩酸で pH 2 とし、エーテル洗浄した (100 ml×3)。水層を濃アンモニア水で pH 9 とし、クロロホルム抽出した (50 ml×5)。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、粗生成物 423 mg を得た。これを PLC [Al₂O₃, ベンゼン-クロロホルム (10:1)] で精製し、無色粒状晶として (13a) 314 mg (64 %) を得た。一部を塩酸塩 (無色針状晶, エタノールより再結晶) として保存した。mp 179-182°C (dec.)。このものが、上記のブチルリチウムを用いる方法で得られた (13a) と同一の物質であることを、¹H-NMR, TLC, 及び塩酸塩の混融試験により確認した。

他のイソキノリン-4-オール誘導体も、上記のブチルリチウムを用いる方法及び零価ニッケル錯体を用いる方法により (13a) と同様に合成し、収率は理論の部の Table 2~5 に示した。イソキノリン-4-オール誘導体、副生成物である原料の脱ハロゲン体及びアルコール体 (12o) の物理定数及びスペクトルデータを以下に示した。

N-Benzyl-N-methylphenacylamine(11a)

油状物

¹H-NMR: 7.90(2H, dd, J=8 and 2Hz), 3.83 and 3.74(each 2H, s), 2.41(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₇NO: 239.1310. Found: 239.1292.

N-Benzyl-4-chloro-N-methylphenacylamine(11b)

油状物

¹H-NMR: 7.90 and 7.39(each 2H, d, J=9Hz), 3.74 and 3.67(each 2H, s), 2.36(3H, s).
MS(m/z)(M-1): Calcd for C₁₆H₁₅ClNO: 272.0841. Found: 272.0841.

4-(3-Chlorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1c)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 203-204°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 7.52(1H, br s), 3.50 and 3.34(each 1H, d, J=15Hz), 2.92 and 2.60(each 1H, d, J=12Hz), 2.38(3H, s).

IR(free base, KBr): 3189(O-H).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆ClNO·HCl·1/5 H₂O: C, 61.24; H, 5.59; N, 4.46. Found: C, 61.51; H, 5.53; N, 4.48.

N-Benzyl-3-chloro-N-methylphenacylamine(11c)

油状物

¹H-NMR: 7.95(1H, dd, J=1.5 and 1.5Hz), 7.67 and 7.52(each 1H, ddd, J=8, 1.5, and 1.5 Hz), 3.73 and 3.67(each 2H, s), 2.36(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₆ClNO: 273.0921. Found: 273.0922.

N-Benzyl-3,4-dichloro-N-methylphenacylamine(11d)

油状物

¹H-NMR: 7.90(2H, dd, J=8 and 2Hz), 3.83 and 3.74(each 2H, s), 2.41(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₇NO: 239.1310. Found: 239.1292.

4-(2,4-Dichlorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1e)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 209-210.5°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 8.20(1H, d, J=8.5Hz), 7.35(1H, dd, J=8.5 and 2Hz), 7.27(1H, d, J=2Hz), 3.41 and 3.34(each 1H, d, J=15Hz), 3.31 and 2.76(each 1H, d, J=12Hz), 2.38(

3H, s).

IR(free base, KBr): 3168(O-H).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅Cl₂NO·HCl·1/5 H₂O: C, 55.04; H, 4.76; N, 4.01. Found: C, 55.07; H, 4.42; N, 3.91.

N-Benzyl-2,4-dichloro-N-methylphenacylamine(11e)

油状物

¹H-NMR: 7.49-7.43(8H, m), 3.72 and 3.63(each 2H, s), 2.33(3H, s).

MS(m/z)(M+4): Calcd for C₁₆H₁₄Cl₂NO: 310.0391. Found: 310.0391.

4-(4-Bromophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1f)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 199-202°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 7.45 and 7.32(each 2H, d, J=9Hz), 3.79 and 3.40(each 1H, d, J=15Hz), 2.91 and 2.62(each 1H, d, J=12Hz).

IR(free base, KBr): 3233(O-H).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆BrNO·HCl: C, 54.18; H, 4.83; N, 3.95. Found: C, 54.49; H, 4.85; N, 3.89.

N-Benzyl-4-bromo-N-methylphenacylamine(11f)

油状物

¹H-NMR: 7.82 and 7.56(each 2H, d, J=9Hz), 3.74 and 3.68(each 2H, s), 2.36(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₆BrNO: 317.0240. Found: 317.0149.

4-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1g)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 216-219°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 7.41(2H, m), 3.66 and 3.39(each 1H, d, J=15Hz), 2.92 and 2.62(each 1H, d, J=12Hz), 2.42(3H, s).

IR(free base, KBr): 3254(O-H).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆FN₂·HCl: C, 65.42; H, 5.83; N, 4.77. Found: C, 54.49; H, 5.85; N, 4.87.

N-Benzyl-4-fluoro-N-methylphenacylamine(11g)

油状物

¹H-NMR: 8.00(2H, dd, J=9 and 5.5Hz), 7.09(2H, dd, J=9 and 9Hz), 3.74 and 3.57(each 2H, s), 2.36(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₆FN₂: 257.1213. Found: 257.1175.

N-Benzyl-4-methoxy-N-methylphenacylamine(11h)

油状物

¹H-NMR: 7.86 and 6.82(each 2H, d, J=9Hz), 3.86(3H, s), 3.73 and 3.63(each 2H, s), 2.34(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₇H₁₉NO: 269.1416. Found: 269.1424.

4-(4-Trifluoromethylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1j)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 207-210°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 7.56(4H, s), 3.25(2H, s), 2.93 and 2.57(each 1H, d, J=12Hz), 2.32(3H, s).

IR(free base, KBr): 3162(O-H).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆F₃N₂·HCl: C, 59.40; H, 4.98; N, 4.07. Found: C, 59.01; H, 4.63; N, 4.16.

N-Benzyl-4-trifluoromethyl-N-methylphenacylamine(11j)

油状物

¹H-NMR: 8.04 and 7.68(each 2H, d, J=8Hz), 7.33-7.30(5H, m), 3.77 and 3.67(each 2H, s), 2.37(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₇H₁₆F₃N₂: 307.1182. Found: 307.1180.

N-Benzyl-3-trifluoromethyl-N-methylphenacylamine(11k)

油状物

¹H-NMR: 8.29(1H, s), 3.74 and 3.66(each 2H, s), 2.35(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₇H₁₆F₃N₂: 307.1182. Found: 307.1156.

4-(4-Benzyloxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1l)

無色針状晶 (塩酸塩, メタノールより再結晶)

mp 183.5-185°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 7.37(2H, d, J=9Hz), 5.07(2H, s), 3.88 and 3.46(each 1H, d, J=15Hz), 2.90 and 2.66(each 1H, d, J=12Hz), 2.45(3H, s).

IR(free base, KBr): 3320(O-H).

Anal. Calcd for C₂₃H₂₃N₂O₂·HCl·1/4 H₂O: C, 71.49; H, 6.39; N, 3.62. Found: C, 71.13; H, 6.41; N, 3.66.

N-Benzyl-4-benzyloxy-N-methylphenacylamine(11l)

油状物

¹H-NMR: 7.95 and 6.97(each 2H, d, J=9Hz), 7.42-7.24(10H, m), 5.11(2H, s), 3.75 and 3.69(each 2H, s), 2.37(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₂₃H₂₃N₂O₂: 345.1726. Found: 345.1714.

2-Methyl-4-(4-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1m)

無色針状晶 (塩酸塩, メタノール-アセトンより再結晶)

mp 180-185°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 7.35 and 7.12(each 2H, d, J=8Hz), 3.85 and 3.33(each 1H, d, J=15 Hz), 2.93 and 2.63(each 1H, d, J=12Hz), 2.34 and 2.32(each 3H, s).

IR(free base, KBr): 3366(O-H).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₉NO·HCl·1/3 H₂O: C, 69.03; H, 7.04; N, 4.74. Found: C, 68.91; H, 7.01; N, 4.72.

N-Benzyl-4,N-dimethylphenacylamine(11m)

油状物

¹H-NMR: 7.86 and 7.25(each 2H, d, J=8.3Hz), 3.77 and 3.68(each 2H, s), 2.39 and 2.37(each 3H, s).

4-(4-Ethylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1n)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 180-183°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 7.34 and 6.99(each 2H, d, J=8Hz), 3.38 and 3.21(each 1H, d, J=15Hz), 2.94 and 2.88(each 1H, d, J=11.5Hz), 2.32(3H, s), 1.23(3H, t, J=7.5Hz).

IR(free base, KBr): 3235(O-H).

Anal. Calcd for C₁₈H₂₁NO·HCl·1/2 H₂O: C, 69.11; H, 7.41; N, 4.48. Found: C, 69.00; H, 7.59; N, 4.32.

N-Benzyl-4-ethyl-N-methylphenacylamine(11n)

油状物

¹H-NMR: 7.88(2H, d, J=8Hz), 3.80 and 3.70(each 2H, s), 2.74(2H, q, J=7Hz), 2.38(3H, s), 1.25(3H, t, J=7Hz).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₈H₂₁NO: 267.1623. Found: 267.1629.

6,7-Dimethoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol

(1o)

無色針状晶 (メタノールより再結晶)

mp 129-130°C.

¹H-NMR: 7.35 and 6.86(each 2H, d, J=9Hz), 3.87, 3.82, and 3.64(each 3H, s), 3.76 and 3.37(each 1H, d, J=14.5Hz), 2.88 and 2.57(each 1H, d, J=11.5Hz), 2.44(3H, s).

IR(KBr): 3222(O-H).

Anal. Calcd for C₁₉H₂₃NO₄·1/2 H₂O: C, 67.44; H, 7.15; N, 4.14. Found: C, 67.69; H, 7.03; N, 4.07.

N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-methoxy-N-methylphenacylamine(11o)

油状物

¹H-NMR: 7.97 and 6.90(each 2H, d, J=8Hz), 3.86, 3.85, and 3.84(each 3H, s), 3.72 and 3.61(each 2H, s), 2.38(3H, s).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₉H₂₃NO₄: 329.1624. Found: 329.1617.

β-n-Butyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-β-(4-methoxyphenyl)-N-methylethanolamine

(12o)

油状物

¹H-NMR: 7.35 and 6.85(each 2H, d, J=9Hz), 3.87, 3.85, and 3.78(each 3H, s), 3.37, 3.26, 2.87, and 2.76(each 1H, d, J=13Hz), 1.99(3H, s), 0.80(3H, t, J=7Hz).

MS(m/z)(M-1): Calcd for C₂₃H₃₂NO₄: 386.2329. Found: 386.2283.

5,6-Dimethoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol

(1p)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 189-191°C.

¹H-NMR(free base): 7.30 and 6.82(each 2H, d, J=9Hz), 3.80, 3.77, and 3.10(each 3H, s), 3.64 and 3.49(each 1H, d, J=14Hz), 2.80 and 2.65(each 1H, d, J=11.5Hz), 2.33(3H, s).

IR(free base, KBr): 3517(O-H).

Anal. Calcd for C₁₉H₂₃NO₄·HCl·1/3 H₂O: C, 61.37; H, 6.69; N, 3.77. Found: C, 61.54; H, 7.00; N, 3.54.

4-Phenyl-2-n-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(13b)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 177-178°C (dec.).

¹H-NMR(400MHz, free base): 4.05 and 3.57(each 1H, d, J=15Hz), 3.05 and 2.75(each 1H, d, J=12Hz), 2.61 and 2.55(each 1H, dt, J=12 and 7.5Hz), 1.68-1.59(2H, m), 0.96(3H, t, J=7.5Hz).

IR(free base, KBr): 3314(O-H).

Anal. Calcd for C₁₈H₂₁ClNO·HCl·1/5 H₂O: C, 70.32; H, 7.34; N, 4.56. Found: C, 70.54; H, 7.44; N, 4.45.

4-Phenyl-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(13c)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 184-189°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 3.93 and 3.83(each 1H, d, J=15Hz), 3.08-2.88(1H, m), 2.96 and 2.77(each 1H, d, J=12Hz), 1.13 and 1.11(each 3H, d, J=6.5Hz).

IR(free base, KBr): 3453(O-H).

Anal. Calcd for C₁₈H₂₁NO·HCl: C, 71.16; H, 7.30; N, 4.61. Found: C, 70.84; H, 7.56; N, 4.52.

2-n-Butyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(13d)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 177-180°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 3.98 and 3.51(each 1H, d, J=15Hz), 2.99 and 2.69(each 1H, d, J=12Hz), 2.60 and 2.51(each 1H, dt, J=12 and 7Hz), 1.63-1.26(4H, m), 0.93(3H, t, J=7Hz).

IR(free base, KBr): 3351(O-H).

Anal. Calcd for C₁₉H₂₃NO·HCl: C, 71.80; H, 7.61; N, 4.41. Found: C, 71.46; H, 7.77; N, 4.28.

N-Benzyl-N-n-butylphenacylamine(16d)

油状物

¹H-NMR: 7.92(2H, d, J=8Hz), 3.86 and 3.76(each 2H, s), 2.63(2H, t, J=7Hz), 0.85(3H, t, J=7Hz).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₉H₂₃NO: 281.1777. Found: 281.1769.

2-Benzyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(13e)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 181-185°C (dec.).

¹H-NMR(free base): 3.94 and 3.56(each 1H, d, J=15Hz), 3.74(2H, s), 3.04 and 2.79(each 1H, d, J=12Hz).

IR(free base, KBr): 3482(O-H).

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁NO·HCl: C, 75.10; H, 6.30; N, 3.98. Found: C, 75.14; H, 6.25; N, 3.96.

2-Ethoxycarbonyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(17a)

油状物

¹H-NMR: 4.82 and 4.54(each 1H, d, J=17Hz), 3.99(2H, q, J=7Hz), 3.93 and 2.71(each 1H, d, J=14Hz), 1.12(3H, t, J=7Hz).

IR(KBr): 3422(O-H).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₈H₁₉NO₃: 297.1364. Found: 297.1359.

2-Acetyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(17b)

無色柱状晶 (メタノールより再結晶)

mp 161.5-163°C.

¹H-NMR: 5.14 and 4.60(each 1H,d,J=17.5Hz), 3.87 and 3.74(each 1H,d,J=14Hz), 1.93 and 1.65(3H, each s).

IR(KBr): 3325(O-H), 1623(C=O).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₇NO₂: C, 76.38; H, 6.41; N, 5.24. Found: C, 76.46; H, 6.48; N, 5.20.

2-Benzoyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(17c)

油状物

¹H-NMR: 5.15 and 4.76(each 1H,d,J=18Hz), 4.12 and 3.71(each 1H,d,J=14Hz).

IR(KBr): 3369(O-H), 1621(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₂₂H₁₉NO₂: 329.1416. Found: 329.1418.

2-Formyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(17d)

油状物

¹H-NMR: 8.05 and 7.79(1H, each s), 5.05 and 4.43(each 1H,d,J=17Hz), 4.29, 3.67, 3.61, and 3.48(2H, each d,J=14Hz).

IR(KBr): 3334(O-H), 1673(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₆H₁₅NO₂: 253.1103. Found: 253.1126.

2,3-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(21a)

無色鱗片状晶 (エタノールより再結晶)

mp 166-167°C.

¹H-NMR: 7.39-7.01(8H,m), 6.78(1H,d,J=7.8Hz), 3.82 and 3.61(each 1H,d,J=15Hz), 2.74(1H,q,J=6.6Hz), 2.41(3H,s), 0.92(3H,d,J=6.6Hz).

IR(KBr): 3400(O-H).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₉NO: C, 80.60; H, 7.56; N, 5.53. Found: C, 80.30; H, 7.61; N, 5.52.

3-Ethyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(21b)

無色針状晶 (エタノールより再結晶)

mp 117-118°C.

¹H-NMR: 7.42-7.02(8H,m), 6.76(1H,m), 3.89 and 3.73(each 1H,d,J=15.6Hz), 2.62(1H,t,J=2.9Hz), 2.52(3H,s), 1.66-1.40(2H,m), 0.80(3H,t,J=7.3Hz).

IR(KBr): 3153(O-H).

Anal. Calcd for C₁₈H₂₁NO: C, 80.86; H, 7.92; N, 5.24. Found: C, 80.48; H, 7.96; N, 4.97.

2-Methyl-3-isopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(21c)

油状物

¹H-NMR: 7.50-7.03(9H,m), 3.96 and 3.86(each 1H,d,J=15.6Hz), 2.86(1H,d,J=3.9 Hz), 2.51(3H,s), 2.16-2.10(1H,m), 0.94 and 0.87(each 3H,d,J=7.1Hz).

IR(KBr): 3367(O-H).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₉H₂₃NO: 281.1779. Found: 281.1761.

2-Methyl-3,4-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(21d)

無色プリズム状晶 (エタノールより再結晶)

mp 184.5-185.5°C.

¹H-NMR: 7.29-6.91(14H,m), 4.09 and 3.76(each 1H,d,J=15.5Hz), 3.66(1H,s), 2.21(3H,s).

IR(KBr): 3307(O-H).

Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}NO$: C, 83.77; H, 6.71; N, 4.44. Found: C, 83.51; H, 6.72; N, 4.41.

2,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(26a)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 182-185°C (dec.).

1H -NMR(free base): 3.68 and 3.33(each 1H, d, $J=15$ Hz), 2.80 and 2.45(each 1H, d, $J=12$ Hz), 2.43(3H, s), 1.55(3H, s).

Anal. Calcd for $C_{11}H_{15}NO \cdot HCl \cdot 1/5 H_2O$: C, 60.80; H, 7.61; N, 6.45. Found: C, 61.17; H, 7.78; N, 6.59.

Methyl N-benzyl-N-methylaminomethyl ketone(30a)

油状物

1H -NMR: 7.32(5H, s), 3.61 and 3.58(each 2H, s), 2.30 and 2.14(each 3H, s).

MS(m/z)(M^+): Calcd for $C_{11}H_{15}NO$: 177.1151. Found: 177.1133.

4-Cyclohexyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(26b)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 207-211°C (dec.).

1H -NMR(free base): 3.62 and 3.21(each 1H, d, $J=15$ Hz), 2.83 and 2.43(each 1H, d, $J=12$ Hz), 2.43(3H, s).

IR(free base, KBr): 3247(O-H).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{23}NO \cdot HCl \cdot 1/3 H_2O$: C, 66.77; H, 8.64; N, 4.87. Found: C, 67.00; H, 8.72; N, 4.77.

Cyclohexyl N-benzyl-N-methylaminomethyl ketone(30b)

油状物

1H -NMR: 7.32(5H, s), 3.59 and 3.24(each 2H, s), 3.15(1H, m), 2.29(3H, s), 1.75(4H, m), 1.26(6H, m).

MS(m/z)(M^+): Calcd for $C_{16}H_{23}NO$: 245.1781. Found: 245.1785.

2-Benzyl-4-cyclohexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(26c)

無色針状晶 (塩酸塩, エタノールより再結晶)

mp 190-195°C (dec.).

1H -NMR(free base): 3.79 and 3.64(each 1H, d, $J=13$ Hz), 3.74 and 3.34(each 1H, d, $J=15$ Hz), 2.94 and 2.62(each 1H, d, $J=12$ Hz).

IR(free base, KBr): 3436(O-H).

Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}NO \cdot HCl$: C, 73.83; H, 7.89; N, 3.91. Found: C, 73.61; H, 8.13; N, 3.89.

(±)-0,0-Dimethylcherylline(31o)

イソキノリン-4-オール (1o) 60 mg (0.18 mmol) の 35 % 塩酸-エタノール 4 ml 溶液を 3 時間還流し、減圧留去した。得られた黄色油状物をメタノール 3 ml に溶解し、 $NaBH_4$ 70 mg (1.85 mmol) を 5 分で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 10 ml に懸濁し、クロロホルム抽出した (10 ml \times 3)。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去すると粗生成物 70 mg が得られた。これを PLC [Al_2O_3 , クロロホルム-酢酸エチル (5:1)] で精製し、無色板状晶として (31o) 40 mg (70 %) を得た。

mp 96-97°C (メタノールより再結晶)(lit. mp 87-89°C⁶¹⁾, mp 82-83°C^{31*)}).

1H -NMR: 7.10 and 6.83(each 2H, d, $J=9$ Hz), 6.56 and 6.35(each 1H, s), 4.15(1H, dd, $J=8.5$ and 5.5Hz), 3.86, 3.79, and 3.65(each 3H, s), 3.53 and 3.66(each 1H, d, $J=14.5$ Hz), 2.97(1H, dd, $J=11.5$ and 5.5Hz), 2.48(1H, dd, $J=11.5$ and 8.5Hz), 2.41(3H, s).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{23}NO_3$: C, 72.82; H, 7.40; N, 4.47. Found: C, 72.58; H, 7.57; N, 4.47.

ここに合成した (31o) の 1H -NMR スペクトルは、天然品より導いた (31o) のそれ^{31a)}と一致した。

O,O-Dimethylatiline (31p) 及びイソキノリン (31a) も (31o) と同様の方法で合成した。

(±)-O,O-Dimethylatiline(31p)

無色針状晶 (73 %).

mp 89-90°C (メタノールより再結晶)(lit. mp 85-89°C⁶²⁾).

1H -NMR: 7.12 and 6.78(each 2H, d, J=9Hz), 6.80(2H, s), 4.15(1H, t, J=4.5Hz), 3.79, 3.75, and 3.20(each 3H, s), 3.80 and 3.32(each 1H, d, J=14.5 Hz), 2.70(2H, d, J=4.5 Hz), 2.32(3H, s).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{23}NO_3$: C, 72.82; H, 7.40; N, 4.47. Found: C, 72.48; H, 7.50; N, 4.50.

ここに合成した (31p) の 1H -NMR スペクトルは、天然品より導いた (31p) のそれ⁶³⁾と一致した。

2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(31a)

無色針状晶 (80 %, 塩酸塩).

mp 164-167°C (アセトンより再結晶).

1H -NMR(free base): 7.36-6.86(9H, m), 4.29(1H, dd, J=8.5 and 5.5Hz), 3.77 and 3.61(each 1H, d, J=15 Hz), 3.04(1H, dd, J=11.5 and 5.5Hz), 2.57(1H, dd, J=11.5 and 8.5Hz), 2.43(3H, s).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{17}N \cdot HCl \cdot 1/5 H_2O$: C, 72.96; H, 7.04; N, 5.32. Found: C, 73.13; H, 7.14; N, 5.12.

(±)-2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1a) の光学分割

(±)-(1a) 100 mg をセミ分取用カラム (カラム温度: 室温), 溶離液 ヘキサン-2-プロパノール (25:1), 流量 4 ml/min で HPLC 分離を行ったところ、完全に分離した 2 つのフラクションが得られた (UV 220 nm で検出)。最初の R_t 10.0 分のフラクションからは (+)-(1a) 45.8 mg が白色固体として得られた。2-プロパノールより再結晶し、無色針状晶を得た。

mp 119.5-120°C.

$[\alpha]_D^{22} +38.9^\circ$ (c 1.98, メタノール).

CD (c 0.00103, メタノール): $[\theta]^{23}$ (nm) 0(230), -38000(220), 0(210), +16000(205).

$^1\text{H-NMR}$: 7.40-6.86(9H, m), 3.48 and 3.27(each 1H, d, $J=15$ Hz), 2.87 and 2.56(each 1H, d, $J=12$ Hz), 2.31(3H, s).

IR(KBr): 3199, 2793, 1490, 1449.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 80.30; H, 7.16; N, 5.85. Found: C, 80.06; H, 7.21; N, 5.72.

次の R_t 12.9 分のフラクション分画からは (-)-(1a) 47.1 mg が白色固体として得られた。2-プロパノールより再結晶し、無色針状晶を得た。

mp 120°C.

$[\alpha]_D^{23} -38.9^\circ$ (c 1.95, メタノール).

CD (c 0.00103, メタノール): $[\theta]^{23}$ (nm) 0(230), +38000(220), 0(210), -16000(205).

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル及び IR スペクトルは、(+)-体と一致した。

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 80.30; H, 7.16, N, 5.85. Found: C, 80.41; H, 7.20; N, 5.74.

(+)-2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol methiodide (+)-(34)

(+)-(1a) 25 mg (0.10 mmol) とヨウ化メチル 1 ml (16.0 mmol) のメタノール 2ml 溶液を 30 分還流し、減圧留去すると粗生成物 52 mg が得られた。これを 2-プロパノールより再結晶し、無色針状晶として (+)-(34) 30 mg(78 %) を得た。

mp 235°C.

$[\alpha]_D^{23} +22.8^\circ$ (c 1.67, メタノール).

$^1\text{H-NMR}$ (pyridine- d_5 , 400 MHz): 7.82-7.26(9H, m), 5.82 and 5.44(each 1H, d, $J=15$ Hz), 4.56 and 4.30(each 1H, d, $J=14$ Hz), 3.89 and 3.76(each 3H, s).

IR(KBr): 3338, 3010, 2970, 1476, 1449, 1346.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{INO}$: C, 53.53; H, 5.29; N, 3.67. Found: C, 53.23; H, 5.41; N, 3.60.

(±)-4-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1b) の光学分割

(±)-(1b) 115 mg をセミ分取用カラム (カラム温度: 室温), 溶離液 ヘキサン-2-プロパノール (25:1), 流量 4 ml/min で HPLC 分離を行ったところ、完全に分離した 2 つのフラクションが得られた (UV 220 nm で検出)。最初の R_t 8.8 分のフラクション分画からは、(+)-(1b) 39.6 mg が白色固体として得られた。

$[\alpha]_D^{23} +50.0^\circ$ (c 0.76, メタノール).

CD (c 0.00505, メタノール): $[\theta]^{23}$ (nm) 0(232), -26000(224), 0(217), +32000(205).

$^1\text{H-NMR}$: 7.39 and 7.29(each 2H, d, $J=9$ Hz), 6.93(1H, dd, $J=8$ and 1.5 Hz), 3.70 and 3.43(each 1H, d, $J=15$ Hz), 2.96 and 2.66(each 1H, d, $J=12$ Hz), 2.45(3H, s).

IR(KBr): 3181, 2786, 1491, 1459.

この遊離塩基の一部を塩酸塩に導き、無色針状晶 (エタノールより再結晶) を得た。

mp 203.5-204°C (dec.).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}ClNO \cdot HCl$: C, 61.95; H, 5.52; N, 4.52. Found: C, 61.61; H, 5.54; N, 4.42.

次の R_t 12.0 分のフラクションからは、(-)-(1b) 34.9 mg が白色固体として得られた。

$[\alpha]_D^{23} -50.1^\circ$ (c 0.74, メタノール).

CD (c 0.00505, メタノール): $[\theta]^{23}$ (nm) 0(232), +26000(224), 0(217), -32000(205).

1H -NMR スペクトル及び IR スペクトルは、(+)-体と一致した。

この遊離塩基の一部を塩酸塩に導き、無色針状晶 (エタノールより再結晶) を得た。

mp 204-205°C (dec.).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}ClNO \cdot HCl \cdot 1/3 H_2O$: C, 60.77; H, 5.63; N, 4.43. Found: C, 60.94; H, 5.49; N, 4.41.

(±)-2,3-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(21a) の光学分割

(±)-(21a) 40 mg をセミ分取用カラム (カラム温度: 室温), 溶離液 ヘキサン-2-プロパノール (100:1), 流量 4 ml/min で HPLC 分離を行ったところ、完全に分離した 2 つのフラクションが得られた (UV 220 nm で検出)。最初の R_t 10.7 分のフラクションからは、(+)-(21a) 13.4 mg が白色固体として得られた。

mp 115-116°C.

$[\alpha]_D^{23} +15.7^\circ$ (c 0.21, メタノール).

CD (c 0.00108, メタノール): $[\theta]^{23}$ (nm) 0(233), -33000(222), 0(214), +21000(207).

次の R_t 13.5 分のフラクションからは、(-)-(21a) 16.8 mg が白色固体として得られた。

mp 114-115°C.

$[\alpha]_D^{23} -16.7^\circ$ (c 0.21, メタノール).

CD (c 0.00102, メタノール): $[\theta]^{23}$ (nm) 0(233), +35000(222), 0(214), -22000(207).

両光学活性体の 1H -NMR スペクトルは、ラセミ体のそれと一致した。

(±)-2-Methyl-3,4-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(21d) の光学分割

(±)-(21d) 100 mg をセミ分取用カラム (カラム温度: 室温), 溶離液 ヘキサン-2-プロパノール (15:1), 流量 4 ml/min で HPLC 分離を行ったところ、完全に分離した 2 つのフラクションが得られた (UV 220 nm で検出)。最初の R_t 8.5 分のフラクションからは、(+)-(21d) 44.6 mg が白色固体として得られた。

mp 117-118°C.

$[\alpha]_D^{20} +11.5^\circ$ (c 1.05, メタノール).

CD (c 0.00102, メタノール): $[\theta]^{20}$ (nm) 0(234), -18000(224), 0(220), +26000(207).

次の R_t 16.8 分のフラクションからは、(-)-(21d) 44.1 mg が白色固体として得られた。

mp 117°C.

$[\alpha]_D^{20}$ -11.5° (c 1.05, メタノール).

CD (c 0.00108, メタノール): $[\theta]^{20}$ (nm) 0(234), +18000(224), 0(220), -26000(207).

両光学活性体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、ラセミ体のそれと一致した。

第3章に関する実験

4-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(37)

N-ベンジル誘導体 (13e) 472 mg (1.50 mmol) のメタノール 7 ml 溶液に 1 N 塩酸-メタノール 1.50 ml, 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ 65 mg を加え、1 atm の水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧留去後、水 7 ml を加え、濃アンモニア水で pH 9 とし、クロロホルム抽出した (15 ml×3)。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去し、粗生成物 382 mg を得た。これを PLC [SiO_2 , クロロホルム-メタノール (25:2)] で精製し、淡黄色油状物として (37) 298 mg (88 %) を得た。塩酸塩に導き、無色粒状晶を得た。

mp 195-196°C (dec.) (エタノールより再結晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (free base): 7.42-6.94(9H, m), 4.09 and 3.97(each 1H, d, $J=15$ Hz), 3.18 and 3.07(each 1H, d, $J=12.5$ Hz)。

IR(free base): 3062.

MS(m/z)(M^+): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$: 225.1152. Found: 225.1137.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}\cdot\text{HCl}$: C, 68.83; H, 6.16; N, 5.35. Found: C, 68.60; H, 6.07; N, 5.32.

2-Allyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(38)

N-H 体 (37) 88 mg (0.39 mmol) のベンゼン 5 ml 溶液に、炭酸カリウム 810 mg (5.86 mmol) を加え、55°C で攪拌下、アリルブロミド 240 mg (1.98 mmol) のベンゼン 1 ml 溶液を加えた。混合物を 55-60°C で 6 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水洗し (7 ml×2)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去すると粗生成物 96 mg が得られた。これを PLC [SiO_2 , ベンゼン-アセトン (10:1)] で精製し、無色板状晶として (38) 85 mg (82 %) を得た。塩酸塩に導き、無色針状晶を得た。

mp 179-181°C (dec.) (エタノールより再結晶).

¹H-NMR(free base) 7.48-6.92(9H, m), 5.91(1H, dddd, J=17, 10, 6.5, and 6.5 Hz), 5.23(1H, ddd, J=17, 1.5, and 1.5 Hz), 5.20(1H, ddd, J=10, 1.5, and 1.5 Hz), 3.96 and 3.53(each 1H, d, J=15 Hz), 3.26 and 3.17(each 1H, dddd, J=13.5, 6.5, 1.5, and 1.5 Hz), 3.04 and 2.67(each 1H, d, J=12 Hz).

IR(free base): 3402, 1644.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₉NO·HCl: C, 71.63; H, 6.68; N, 4.64. Found: C, 71.24; H, 6.70; N, 4.65.

4-Phenyl-2-propargyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol (39)

N-H 体 (37) 31 mg (0.14 mmol) のベンゼン 2 ml 溶液に、炭酸カリウム 285 mg (2.07 mmol) を加え、55°C で攪拌下、プロパルギルブロミド 85 mg (0.71 mmol) のベンゼン 1 ml 溶液を加えた。混合物を 55-60°C で 6 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水洗し(7 ml×2)、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去すると粗生成物 34 mg が得られた。これを PLC [SiO₂, ベンゼン-アセトン (10:1)] で精製し、無色粒状晶として (39) 27 mg(74 %) を得た。塩酸塩に導き、無色針状晶を得た。

mp 202-207°C (dec.) (メタノールより再結晶).

¹H-NMR(free base) 7.47-6.93(9H, m), 3.87 and 3.77(each 1H, d, J=15 Hz), 3.52(2H, d, J=2.5 Hz), 2.98 and 2.91(each 1H, d, J=12 Hz), 2.27(1H, t, J=2.5 Hz).

IR(free base): 3280, 3249, 2104.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₇NO·HCl·1/5H₂O: C, 71.26; H, 6.11; N, 4.62. Found: C, 71.51; H, 6.07; N, 4.47.

α-(2-Iodophenyl)-N-methylethylamine(44)

メチルアミン (30 % メタノール溶液) 16.21 g (157.2 mmol) に、1 N 塩酸-メタノール 52.5 ml, 2'-ヨードアセトフェノン 6.43 g (52.4 mmol), 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 1.64 g (52.4 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。生成した白沈をろ過し

て除き、ろ液を濃塩酸で pH 2 とした後減圧濃縮し、メタノールを完全に留去した。水 80 ml を加え、エーテル洗浄した。水層を水酸化カリウムで pH 9 とし、エーテル抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去すると淡黄色油状物 (5.05 g) が得られた。これを塩酸塩に導き、無色ブリズム状晶 (メタノール-アセトンより再結晶) として (44) 3.60 g(46 %) を得た。

mp 187-189°C.

¹H-NMR(free base): 7.82(1H, dd, J=8 and 1Hz), 6.93(1H, m), 3.96(1H, q, J=6.5 Hz), 2.31(3H, s), 1.63(1H, br s), 1.29(3H, d, J=6.5Hz).

Anal. Calcd for C₉H₁₂IN·HCl: C, 36.33; H, 4.40; N, 4.71. Found: C, 36.38; H, 4.43; N, 4.63.

N-[1-(2-Iodophenyl)ethyl]-N-methylphenacylamine(43)

フェナシルブロミド(10a) 884 mg (4.44 mmol) のジオキサン 15 ml 溶液に、(44) 2.319 g (8.89 mmol) のジオキサン 15 ml 溶液を加え、室温で 19 時間攪拌した。ジオキサン留去後、ヘキサン 20 ml を加えて放置し、生じた白沈をろ過して除き、溶媒を留去すると粗生成物 2.43 g が得られた。これをフラッシュクロマトグラフィー [ベンゼン] で精製し、淡黄色油状物として (43) 1.406 g(84 %) を得た。

¹H-NMR: 7.91-7.81(3H, m), 6.94(1H, m), 4.07(1H, q, J=6.5 Hz), 3.90 and 3.78(each 1H, d, J=16.5 Hz), 2.39(3H, s), 1.34(3H, d, J=6.5 Hz).

IR(CCl₄): 1700(C=O).

MS(m/z)(M⁺): Calcd for C₁₇H₁₈INO: 379.0434. Found: 379.0394.

1,2-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(40)

フェナシルアミン誘導体(43) 591 mg (1.56 mmol) の無水テトラヒドロフラン 4 ml 溶液に、窒素下、-78 °C でブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液) 1.3 ml(2.03 mmol) を注射筒で加え、-78 °C で 10 分間攪拌した。反応溶液に、水 20 ml を加え、エーテル抽出

した (20 ml×3)。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、粗生成物 406 mg を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー [クロロホルム-アセトン (5:1)] で精製し、無色プリズム状晶 (エタノールより再結晶) として (40) 145 mg (37 %) が得られた。

mp 132-133°C.

¹H-NMR: 6.95(1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 4.10(1H, q, J=7 Hz), 3.25 and 2.71(each 1H, d, J=12Hz), 2.54(3H, s), 1.35(3H, t, J=7Hz).

IR(KBr): 3450(O-H).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₉NO: C, 80.57; H, 7.56; N, 5.53. Found: C, 80.48; H, 7.74; N, 5.46.

この遊離塩基の一部を塩酸塩 (無色柱状晶, エタノールより再結晶) として保存した。

mp 193-196°C (dec.).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₉NO·HCl: C, 70.46; H, 6.96; N, 4.83. Found: C, 70.10; H, 7.00; N, 4.80.

4-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(41)

二頸コルベンを窒素置換し、35 % 水素化カリウム (鉱油中に分散) 29 mg (0.25 mmol) を入れ、無水ペンタンで鉱油を洗いとり (3 ml×2)、無水テトラヒドロフラン 2 ml を加え、0°C に冷却した。(1a) 30 mg (0.13 mmol)、ヨウ化メチル 0.015 ml (0.25 mmol) の無水テトラヒドロフラン 2 ml 溶液を攪拌下 2 分で滴加した。滴加後、ただちにメタノール 0.5 ml を滴加し、過剰の水素化カリウムを分解し、溶媒を留去すると粗生成物 81 mg が得られた。これを PLC [SiO₂, クロロホルム-アセトン (3:1)] で精製し、淡黄色油状物として (41) 24.9 mg (78 %) を得た。これを酸性スチフニン酸塩に導き、黄色粒状晶を得た。

mp 176-179°C (dec.) (アセトンより再結晶)。

¹H-NMR(free base): 7.42-7.08(9H, m), 3.85 and 3.47(each 1H, d, J=15 Hz), 3.24(3H, s), 3.09 and 2.59(each 1H, d, J=12 Hz), 2.40(3H, s).

IR(free base, KBr): 2937, 1447, 1076.

MS (m/z) (M-1) Calcd for C₁₇H₁₉NO: 252.1386. Found: 252.1368.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₉NO·C₆H₅N₃O₈: C, 55.42; H, 4.45; N, 11.24. Found: C, 55.21; H, 4.24; N, 10.92.

PI-OH 及びその誘導体の NE 増強作用に関する薬理試験

雄性 Wistar 系ラットより摘出した肛門尾骨筋を用い、文献記載の方法⁶⁾ により行った。試験化合物の NE 増強作用の強さは、活性比 (試験化合物が存在するときとしないときの NE の pD₂ 値の差の真数) で評価した。

4-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ol(1b) の強制水泳テスト

10 匹の雄性 Wistar 系ラットを 1 グループとして、Porsolt らが報告した方法⁶⁰⁾ に従って行った。個々のラットを高さ 17 cm の水 (水温 25°C) を入れたステンレス管 (高さ 40 cm, 直径 18 cm) の中で 15 分間強制的に泳がせ、取り出した後、薬物を腹腔内注射した。23 時間後に再び薬物を投与し、1 時間後にステンレス管の中に入れ、5 分間の試験時間中の総不動時間を測定した。

引用文献及び注

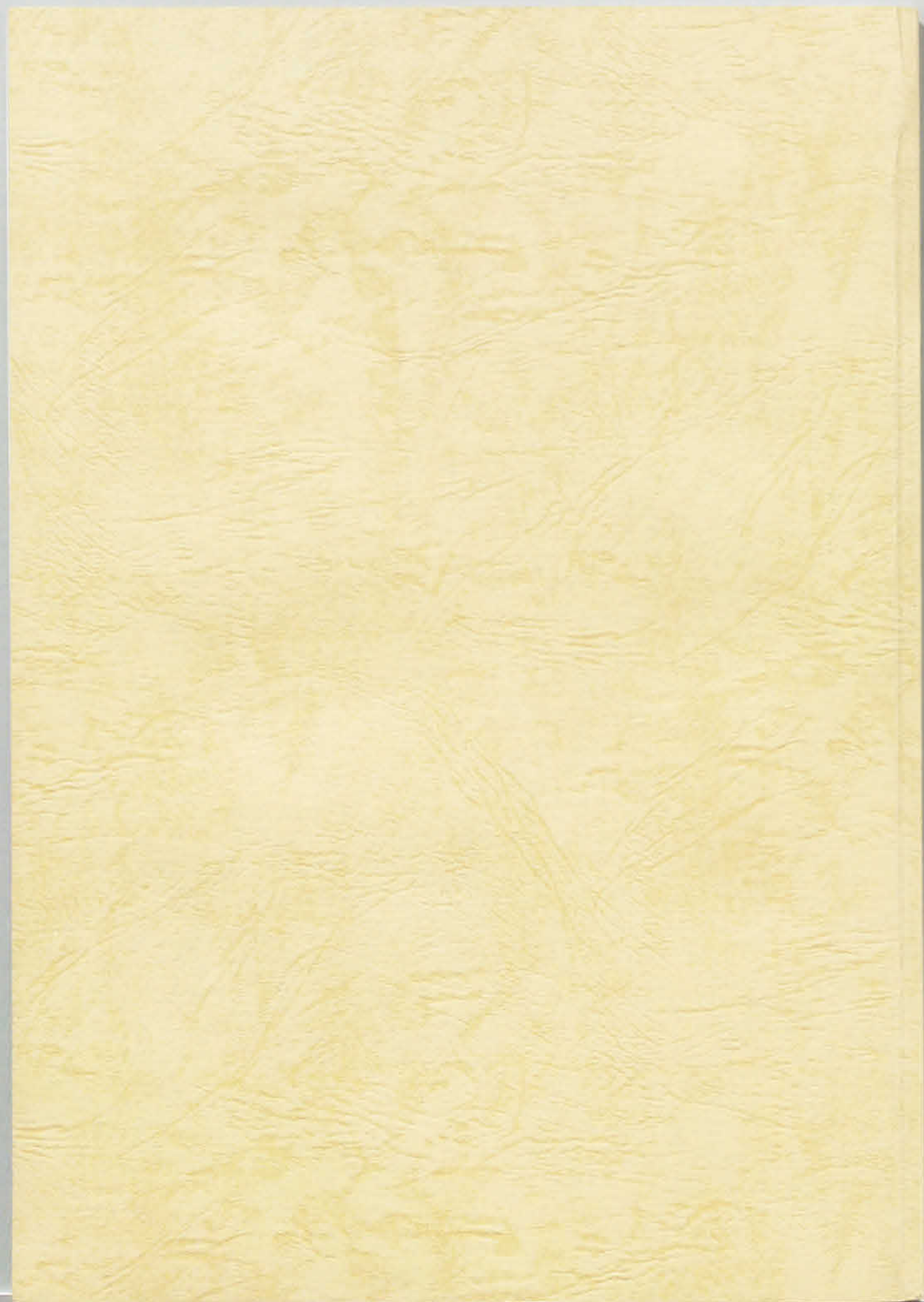
- 1) a) 上島国利, *臨床精神医学*, 16, 1581(1987); b) 植木昭和, 山本経之, *薬局*, 37, 1419(1986).
- 2) B. E. Leonard, *Neuropharmacology*, 19, 1175(1980).
- 3) a) Y. Ishida, Y. Sasaki, Y. Kimura, and K. Watanabe, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 8, 917(1985);
b) Y. Ishida, K. Sadamune, S. Kobayashi, and M. Kihara, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 6, 391
(1983); c) Y. Ishida, K. Watanabe, S. Kobayashi, and M. Kihara, *Chem. Pharm. Bull.*, 25,
1851(1977).
- 4) a) M. Kihara, J. Itoh, S. Iguchi, Y. Imakura, and S. Kobayashi, *J. Chem. Res. (S)*, 1988, 8;
b) M. Kihara, K. Ohnishi, and S. Kobayashi, *J. Heterocycl. Chem.*, 25, 161(1988).
- 5) M. Kihara, Y. Ishida, and S. Kobayashi, *J. Chem. Res. (S)*, 1987, 236.
- 6) Y. Ishida, N. Koga, T. Nanbu, M. Kihara, and S. Kobayashi, *Br. J. Pharmacol.*, 94, 19
(1988).
- 7) a) I. G. Hinton and F. G. Mann, *J. Chem. Soc.*, 1959, 599; b) D. V. Gardner, *U. S. Pat.*
4, 113, 869(1978); c) B. Leseche, J. Gibert, and C. Viel, *J. Heterocycl. Chem.*, 18, 143
(1981).
- 8) M. Kihara, A. Nakanishi, and S. Kobayashi, *Heterocycles*, 29, 957(1989).
- 9) a) C. P. Casey and L. M. Baltusis, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6347(1982); b) J. Berke and
R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 7224(1978); c) 森 美和子, *薬学雑誌*, 101, 383
(1981).
- 10) E. Carmona, P. Palma, M. Paneque, and M. L. Poveda, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 6424(1986).
- 11) a) W. R. Tikkanen and J. L. Petterson, *Organometallics*, 3, 1651(1984); b) E. A.
Maatta and T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3576(1981); c) P. Leoni and M.
Pasquali, *J. Organomet. Chem.*, 255, C31(1983).
- 12) a) F. M. Semmelhack and E. S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 3384(1976); b) F. M.
Semmelhack and S. J. Brickner, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3945(1981).

- 13) 山本隆一, *ファルマシアレビュー*, No. 24, 14(1987).
- 14) M. Kihara, M. Kashimoto, Y. Kobayashi, and S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 31, 5347,
(1990).
- 15) M. S. Newman and M. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3225(1969).
- 16) J. J. Lucche and J. C. Damiano, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7926(1980).
- 17) R. McCague, G. Leclercq, N. Goodman, G. M. Blackburn, M. Jarman, and A. B. Foster, *J. Med.*
Chem., 32, 2527(1989).
- 18) a) C. Glomberg and F. A. Hartog, *Synthesis*, 1977, 18; b) S. Araki, H. Ito, and Y.
Butsugan, *Appl. Organomet. Chem.*, 2, 475(1988); c) S. Araki and Y. Butsugan, *J.*
Organomet. Chem., 347, 5(1988); d) Y. Butsugan, H. Ito, and S. Araki, *Tetrahedron*
Lett., 28, 3707(1987); e) H. Tanaka, T. Hamatani, S. Yamashita, and S. Torii, *Chem.*
Lett., 1986, 1461.
- 19) a) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hamanaka, and M.
Yokoyama, *J. Org. Chem.*, 49, 3904(1984); b) J. L. Namy, J. Collin, J. Zhang, and H. B.
Kagan, *J. Organomet. Chem.*, 328, 81(1987); c) G. A. Molander and J. B. Etter, *J. Org.*
Chem., 51, 1778(1986); d) G. A. Molander and J. B. Etter, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3281
(1984).
- 20) a) H. Tanaka, S. Yamashita, Y. Ikemoto, and S. Torii, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1721
(1988); b) H. Tanaka, T. Nakahara, H. Dhimane, and S. Torii, *Tetrahedron Lett.*, 30,
4161(1989).
- 21) a) Y. Leroux, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 359; b) J. K. Crandall and H. S. Magaha, *J.*
Org. Chem., 47, 5368(1982); c) K. Kakiuchi, H. Takeuchi, Y. Tobe, and Y. Odaira, *Bull.*
Chem. Soc. Jpn., 58, 1613(1985).
- 22) M. Kihara, M. Kashimoto, and Y. Kobayashi, *Tetrahedron*, 48, 67(1992).
- 23) R. F. Borch, M. D. Bernstein, and H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2897(1971).
- 24) E. J. Corey and J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2647.
- 25) M. Kihara, M. Ikeuchi, K. Jinno, M. Kashimoto, Y. Kobayashi, and Y. Nagao, *Tetrahedron*,
49, 1017(1993).

- 26) S. Kajigacshi, T. Kakinami, H. Tokiyama, T. Hirakawa, and T. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 2667(1987).
- 27) a) R. M. Beesley, C. K. Ingold, and J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.*, 1915, 1080; b) E. R. Parmee, O. Tempkin, and S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 9365(1991).
- 28) 化合物 (21a-d) の boat conformation に関しては、不安定であると考えられるため議論しなかった (Ref 29)。
- 29) P. S. Charifson, J. P. Bowen, S. D. Wyrick, A. J. Hoffman, M. Cory, A. T. McPhail, and R. B. Mailman, *J. Med. Chem.*, 32, 2050(1989).
- 30) S. J. Coote, S. G. Davis, D. Middlemiss, and A. Naylor, *J. Chem. Soc. (P1)*, 1989, 2223.
- 31) a) S. Kobayashi, T. Tokumoto, M. Kihara, Y. Imakura, T. Shingu, and Z. Taira, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 3015(1984); b) S. Kobayashi, T. Tokumoto, and Z. Taira, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1043; c) S. Kobayashi, T. Tokumoto, S. Iguchi, M. Kihara, Y. Imakura, and Z. Taira, *J. Chem. Res. (S)*, 1986, 280.
- 32) M. Kihara, M. Kashimoto, S. Kobayashi, Y. Ishida, H. Moritoki, and Z. Taira, *J. Med. Chem.*, 33, 2283(1990).
- 33) P. A. Dandridge, C. Kaiser, M. Brenner, D. Gaitanopoulos, L. D. Davis, R. L. Webb, J. J. Foley, and H. M. Sarau, *J. Med. Chem.*, 27, 28(1984).
- 34) J. G. Cannon, R. G. Dushin, L. P. Long, M. Ilhan, N. D. Jones, and J. K. Schwartzendruber, *J. Med. Chem.*, 28, 515(1985).
- 35) R. D. Haworth and A. R. Pinder, *J. Chem. Soc.*, 1950, 1779.
- 36) Y. Endo, K. Shudo, K. Furuhashi, H. Ogawa, S. Sasaki, N. Aimi, Y. Hitotsuyanagi, and Y. Koyama, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 358(1984).
- 37) a) T. Schmidlin, D. Wallach, and C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, 67, 1998(1984); b) J. K. Whitesell and D. Reynolds, *J. Org. Chem.*, 48, 3548(1983).
- 38) a) K. Toyooka, Y. Takeuchi, and S. Kubota, *Heterocycles*, 29, 975(1989); b) K. Toyooka, Y. Takeuchi, Z. Taira, and S. Kubota, *Heterocycles*, 29, 1233(1989).
- 39) Y. Okamoto, M. Kawashima, and K. Hatada, *J. Chromatogr.*, 363, 173(1986).
- 40) N. Harada and K. Nakanishi, *Acc. Chem. Res.*, 5, 257(1972).

- 41) M. Kihara, M. Kashimoto, Y. Kobayashi, Y. Nagao, and H. Moritoki, *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 67(1994).
- 42) a) J. E. Gillespie, *Br. J. Pharmacol.*, 45, 404(1972); b) A. Gibson and J. E. Gillespie, *Br. J. Pharmacol.*, 47, 261(1973); c) S. A. Doggrell and G. N. Woodruff, *Br. J. Pharmacol.*, 59, 403(1977).
- 43) a) T. P. Kenakin and D. Beek, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 219, 112(1981); b) H. J. Leighton, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 220, 299(1982).
- 44) a) J. N. Jacob, D. E. Nichols, J. D. Kohli, and D. Glock, *J. Med. Chem.*, 24, 1013(1981); b) R. M. Riggs, D. E. Nichols, M. M. Foreman, L. L. Truex, D. Glock, and J. D. Kohli, *J. Med. Chem.*, 30, 1454(1987).
- 45) a) J. D. Kohli, L. I. Goldberg, P. H. Volkman, and J. G. Cannon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207, 16(1978); b) J. D. Kohli, A. B. Weber, L. I. Goldberg, and J. Z. Ginos, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 213, 370(1980); c) J. D. McDermed, G. M. McKenzie, and A. P. Phillips, *J. Med. Chem.*, 18, 362(1975); d) J. G. Cannon, T. Lee, H. D. Goldman, B. Costall, and R. J. Naylor, *J. Med. Chem.*, 20, 1111(1977); e) J. Z. Ginos, J. M. Stevens, and D. E. Nichols, *J. Med. Chem.*, 22, 1323(1979).
- 46) L. O. Randall and T. H. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 103, 10(1951).
- 47) J. E. Topliss, and Y. C. Martin, "Drug Design", Vol 4, ed. by E. J. Ariens, Academic Press, New York, 1975, pp 1-21.
- 48) L. H. Easson and E. Stedman, *Biochem. J.*, 27, 1257(1933).
- 49) H. Blaschko, *Proc. Roy. Soc. B.*, 137, 307(1950).
- 50) A. H. Beckett, *Fortschr. Arzneimittel-Forschung*, 1, 455(1959).
- 51) L. L. Iversen, *Adv. Drug Res.*, 2, 239(1965).
- 52) Y. Murakami, T. Watanabe, A. Kobayashi, and Y. Yokoyama, *Synthesis*, 1984, 738.
- 53) M. Kihara, M. Kashimoto, Y. Kobayashi, and Y. Nagao, *Heterocycles*, 34, 747(1992).
- 54) その後の研究により、立体配置は 1,4-*cis* であることが判明した (Ref 55)。
- 55) M. Kihara, M. Ikeuchi, S. Adachi, Y. Nagao, H. Moritoki, M. Yamaguchi, and Z. Taira, *Chem. Pharm. Bull.*, 43, 1543(1995).

- 56) B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, M. J. Costanzo, P. E. Setler, J. F. Gardocki, R. P. Shank, and C. R. Schneider, *J. Med. Chem.*, 27, 943 (1984).
- 57) P. C. Waldmeier, *Trends Pharmacol. Sci.*, 4, 448 (1983).
- 58) T. P. Blackum, G. A. Foster, D. T. Greenwood, and R. Howe, *Eur. J. Pharmacol.*, 52, 367 (1978).
- 59) H. Schoemaker, H. H. G. Brendsen, H. J. T. Stevens, and V. J. Nickolson, *Psychopharmacology (Berlin)*, 74, 137 (1981).
- 60) R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, and M. Jalfre, *Eur. J. Pharmacol.*, 47, 379 (1978).
- 61) A. Brossi, G. Grethe, S. Teitel, W. C. Wildman, and D. T. Bailey, *J. Org. Chem.*, 35, 1100 (1970).
- 62) M. Kihara, S. Iguchi, Y. Imakura, and S. Kobayashi, *Heterocycles*, 29, 1097 (1989).
- 63) S. Kobayashi, T. Tokumoto, S. Iguchi, M. Kihara, Y. Imakura, and Z. Taira, *J. Chem. Res. (M)*, 1986, 2444.



4
様式9

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 薬 第 29 号	氏 名	樫本稔留
審査委員	主 査	木 原 勝 ^(本原)	
	副 査	長 尾 善 光 ^(長尾)	
	副 査	横 田 雅 之 ^(横田)	

学位論文題目

選択的ノルエビネフリン増強作用を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成と構造活性相関

審査結果の要旨

近年、うつ病治療薬としてより選択的なモノアミン取り込み阻害作用を持つ薬物の出現が望まれている。最近合成された4-ヒドロキシ-4-フェニルテトラヒドロイソキノリン(PI-OH)が、選択的なノルエビネフリン(NE)取り込み阻害作用を有し、新しい抗うつ薬の候補薬となりうる事が報告された。樫本稔留氏は、PI-OH誘導体の構造活性相関を明らかにし、より強い活性を持つ化合物の開発を目的に研究を行った。その結果、n-BuLiを用いる分子内Barbier反応によりPI-OH誘導体の簡易で効率の良い新規な合成法の開発に成功し、多数の新規化合物を合成している。また、数種のPI-OH誘導体のラセミ体をキラルカラムを用いるHPLCにより光学分割し、CDスペクトルおよびX-線結晶解析によりそれぞれの光学活性体の絶対配置を決定している。これら合成した化合物のNE取り込み阻害作用によるNE増強作用を検討して、活性を示すためにはPI-OHのエタノールアミン構造が重要であるなどの構造活性相関を明らかにし、強い活性を持つ4位フェニル基に塩素原子を有する化合物(4-Cl-PI-OH)を見い出した。さらに、(R)-(+)-PI-OHおよび(R)-(+)-4-Cl-PI-OHはNE増強作用を示すが、いずれの(S)-(-)-体ともNE増強作用も抑制作用も示さないという非常に高いエナンチオ選択性のあることを明らかにした。また、4-Cl-PI-OHは、ラットの強制水泳テストにおいてデシプラミンの10倍の活性が見られ、理想的な抗うつ薬の候補となり得ることを明らかにした。

以上の強いNE増強作用を有する化合物の開発と高いエナンチオ選択性など興味ある構造活性相関を解明した成果は、抗うつ薬の開発に有用な示唆を与えるものであり、博士論文として十分価値のある研究内容であると認めた。